

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Untersuchungen über das Verhalten der
Herzschlag- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur,
der Blutgase, des pH-Wertes sowie der Glucose-,
Lactat- und Pyruvatblutkonzentrationen
bei Göttinger Miniaturschweinen nach der Applikation
von Methitural (MERCK)
und Azaperon-Metomidat (JANSSEN)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Regine Rohleder
Tierärztin aus Echterdingen

Berlin 1976
Journal-Nr. 876

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Untersuchungen über das Verhalten der
Herzschlag- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur,
der Blutgase, des pH-Wertes sowie der Glucose-,
Lactat- und Pyruvatblutkonzentrationen
bei Göttinger Miniaturschweinen nach der Applikation
von Methitural (MERCK)
und Azaperon-Metomidat (JANSSEN)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Regine Rohleder
Tierärztin aus Echterdingen

Berlin 1976

Journal-Nr. 876

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender des FBR: Prof. Dr. H. Loppnow
Referent: Prof. Dr. M. Mülling
Korreferent: Prof. Dr. D. Krause



Tag der Promotion: 7. Mai 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	2
2.1. Versuchstiere	2
2.2. Herzschlagfrequenz	2
2.3. Atmung	5
2.4. Rektaltemperatur	6
2.5. Glucose	7
2.6. Lactat	11
2.7. Pyruvat	13
2.8. Blutgase und pH-Wert	14
2.9. Methitural	17
2.10. Azaperon und Metomidat	20
2.10.1. Azaperon	21
2.10.2. Metomidat	22
2.10.3. Kombination von Azaperon und Metomidat	23
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	26
3.1. Tiermaterial	26
3.2. Methodik und Versuchsanordnung	26
3.3. Versuchsergebnisse	29
3.3.1. Klinische Beobachtungen	29
3.3.2. Herzschlagfrequenz	30
3.3.3. Atemfrequenz	34
3.3.4. Rektaltemperatur	37

3.3.5.	pH-Werte	39
3.3.6.	Sauerstoffpartialdruck	42
3.3.7.	Kohlendioxidpartialdruck	45
3.3.8.	Blutglucose	47
3.3.9.	Lactat	50
3.3.10.	Pyruvat	53
4.	DISKUSSION	56
5.	ZUSAMMENFASSUNG (SUMMARY)	61
6.	LITERATURVERZEICHNIS	66
7.	ANHANG	I

1. EINLEITUNG

Auf die Bedeutung des Göttinger Miniaturschweines ist in zahlreichen Publikationen hingewiesen worden (KAEMMERER, 1964; SMIDT, 1966; GEORGIEVA u. Mitarb., 1972; GEORGIEV, 1974).

Es wird in der Veterinär- wie auch in der Humanmedizin in zunehmendem Maß als Versuchstier eingesetzt, so auch besonders in der experimentellen Chirurgie. Das häufige, gefährdete Auftreten von Narkosezwischenfällen bei Schweinen erzwang eine exakte Aufklärung des Kreislauf- und Atmungsverhaltens während der Narkose. So weisen zahlreiche Literaturangaben über Messungen der Herz- und Atemfrequenz die intensiven Bemühungen um diese Parameter aus (LANG, 1968; VOGELANG, 1970; DIECKMANN, 1971 u.a.). In der vorhandenen Literatur über die Kreislaufbelastung in der Narkose fanden die Bewertungen von pH, von Blutgasen sowie die Untersuchungen von Lactat, Pyruvat und Glucose sowohl bei Schweinen der Deutschen Landrasse, als auch bei Göttinger Miniaturschweinen bisher wenig Berücksichtigung. Daher wurde mir von Herrn Professor Mülling die Aufgabe gestellt, das Verhalten der Blutgase und des pH-Wertes, der Lactat-, Pyruvat- und Glucosewerte im Blut, der Herz- und Atemfrequenz und der Rektaltemperatur nach Verabreichung von Methitural (Thiogenal[®] - MERCK) sowie Azaperon und Metomidat (Stresnil[®] und Hypnodil[®] - JANSSEN) bei Göttinger Miniaturschweinen zu untersuchen.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Versuchstiere

Das Göttinger Miniaturschwein wird seit 1960 am Institut für Tierzucht- und Haustiergenetik der Universität Göttingen gezüchtet.

Es ist aus einer Kreuzung des Minnesota Miniaturschweines, des grau-schwarz oder schwarz-weiß gefleckten vietnamesischen Hängebauchschweines, sowie des veredelten Deutschen Landschweines hervorgegangen.

KAEMMERER (1964), BOHN und HENNER (1967), DAHME (1968) sowie GEORGIEV (1974) stellten bei ihren Untersuchungen fest, daß das hinsichtlich der Haltungs- und Fütterungskosten sehr viel günstiger liegende Miniaturschwein die gleichen physiologischen Parameter wie das Hausschwein hat. Da es kein so kostspieliger Proband für die Human- und Veterinärmedizin ist, wird es immer häufiger in den experimentellen Herz- und Kreislaufuntersuchungen und in der Arteriosklerose- und Lipidstoffwechselforschung eingesetzt. Auch in der experimentellen Chirurgie, der Dermatologie, der Toxikologie und der Zahnmedizin haben sich die Miniaturschweine als wertvoll erwiesen.

2.2. Herzschlagfrequenz

SPÖRRI (1954) sieht in der Messung der Herzschlagfrequenzen einen geeigneten Parameter zur Objektivierung der Herz- und Kreislaufbelastung. Er stellte mit elektrokardiographischen

Messungen fest, daß beim Schwein eine Steigerung der Herzschlagfrequenz nur auf Kosten der ohnehin im Vergleich zu anderen Haustieren relativ kurzen Diastolendauer - und somit der Erholungszeit - möglich ist.

Das ungünstige Verhältnis der Diastole zur Systole bezeichnet er als "locus minoris resistentiae" und damit als den prädisponierenden Faktor für den "plötzlichen Herztod des Schweines".

Bei der Beurteilung der in der Literatur gemachten Angaben über die Herzschlagfrequenz muß man davon ausgehen, daß jede physische und psychische Belastung der Schweine, auch schon die Anwesenheit des Untersuchenden mit einer Steigerung der Herzschlagfrequenz einhergeht (VON MICKWITZ u. GRUND, 1970).

MAREK und MOCSY (1960) geben bei ausgewachsenen Schweinen eine Herzschlagfrequenz von 60-80 Herzschlägen/min an. Nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (1965) haben Ferkel 120-180, Läufer 90-130 und Mutterschweine 70-100 Herzschläge/min. Es fehlt jedoch, wie auch bei MAREK und MÖCSY (1960), die genaue Beschreibung der Ermittlungsmethode.

Bei verschiedenen Verhaltensweisen registrierte JAKUBOWSKI (1966) fortlaufend an 5 Ebern folgende durchschnittliche Pulsfrequenzen (nach BAYER und Mitarb., 1968):

	mittl. Pulsfrequenz ($n \cdot \text{min}^{-1}$)
Schlafen	54 (40 - 75)
Liegen	67 (45 - 105)
Stehen	94 (60 - 140)

Mit Hilfe eines direkt schreibenden Elektrokardiographen stellten NEUNDORF und SEIDEL (1972) folgende Mittelwerte bei liegenden Tieren fest:

	Alter	mittl. Pulsfrequenz ($n \cdot \text{min}^{-1}$)	
Ferkel	7 - 8 Wochen	$119 \pm 6,0$	$119 \pm 6,3$
Läufer	10 - 12 Wochen	$97 \pm 5,7$	$99 \pm 6,3$

GEORGIEV (1974) kam bei der fortlaufenden Untersuchung der Herzschlagfrequenz der Göttinger Miniaturschweine zu folgenden Ergebnissen:

	Alter (Wochen)	Gewicht (kg)	mittl. Pulsfrequenz ($n \cdot \text{min}^{-1}$)
Ferkel	6 - 8	9 ± 2	152 ± 12
Läufer	14 - 16	13 ± 2	142 ± 10
Erwachsene	34 - 36	$51 \pm 3,1$	85 ± 7

Bei elektrokardiographischen Untersuchungen an 12 Miniaturschweinen im Gewicht von 30-50 kg und 10 gleich schweren Hausschweinen zeigten sich keine Unterschiede in der Herzfrequenz und im Diastolen-Systolen Quotienten (BOHN u. HENNER, 1967).

GEORGIEV (1974) stellte ebenfalls keinen erheblichen Unterschied zwischen Schweinen der Deutschen Landrasse und Göttinger Miniaturschweinen in der Herzschlagfrequenz fest. Er fand aber bei den 72 untersuchten Miniaturschweinen, daß die Diastolenphase länger war und somit der Diastolen-Systolen Quotient günstiger lag.

2.3. Atmung

Die Atemfrequenz wird durch Alter, Geschlecht, Rasse, Stoffwechsel, durch die Körper- und Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit und durch psychische Momente beeinflusst. Deshalb ist die Bewertung der in der Literatur gemachten Angaben immer unter Berücksichtigung dieser Faktoren vorzunehmen.

KOLB (1962), MAREK und MÓCSY (1960) sowie SCHEUNERT und TRAUTMANN (1965) geben die Atemfrequenzwerte gesunder Schweine mit 8-18 Atemzüge/min an.

Bei 3300 Untersuchungen an klinisch gesunden, ruhenden Deutschen Landschweinen beobachteten SCHULZE und Mitarbeiter (1974) folgende Atemfrequenz:

Alter (Monate)	durchschn. Atemfrequenz (n·min ⁻¹)
2 - 3	25,61 ± 2,96
3 - 4	21,38 ± 2,05
4 - 5	25,67 ± 5,16
5 - 6	17,78 ± 2,91

KAEMMERER (1964) ermittelte bei Miniaturschweinen (Ø 20,3 kg KGW) folgende Werte:

	durchschn. Atemfrequenz (n·min ⁻¹)
wache Tiere	24,5 (21 - 45)
schlafende Tiere	26 (20 - 37)

GEORGIEV (1974) beobachtete bei einer Umgebungstemperatur von $15 - 25^{\circ} \text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% bei Göttinger Miniaturschweinen folgende Atemfrequenzen:

	Alter (Wochen)	Körpergewicht (kg)	durchschn. Atemfrequenz ($\text{n} \cdot \text{min}^{-1}$)
Ferkel	6 - 8	$9,0 \pm 2,0$	50 ± 6
Läufer	14 - 16	$13,0 \pm 2,0$	40 ± 5
Erwachsene	34 - 36	$51,0 \pm 3,1$	38 ± 6

2.4. Rektaltemperatur

Als durchschnittliche Rektaltemperatur der veredelten Deutschen Landschweine geben MAREK und MÓCSY (1960) bei Läufern und ausgewachsenen Tieren $38 - 40^{\circ} \text{C}$ an.

NEUNDORF und SEIDEL (1972) ermittelten bei 8 - 11 Wochen, beziehungsweise 12 - 16 Wochen alten Tieren durchschnittliche Werte von $39,4 \pm 0,4$ bzw. $39,0 \pm 0,6^{\circ} \text{C}$.

Bei gesunden Hanford Miniaturschweinen fand KAEMMERER (1964) eine Durchschnittstemperatur von $39,1^{\circ} \text{C}$, die zwischen $37,8$ und 40°C schwankte, wobei die Meßstelle nicht angegeben wird.

GEORGIEV (1974) stellte bei Göttinger Miniaturschweinen bei einer Umgebungstemperatur von 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% folgende Rektaltemperaturen fest:

Ferkel	:	$39,0 \pm 0,2$	$^{\circ}\text{C}$
Läufer	:	$38,5 \pm 0,2$	$^{\circ}\text{C}$
Erwachsene:		$37,7 \pm 0,3$	$^{\circ}\text{C}$

Von SEEMANN (1961), STEINHARDT (1966), KOLB (1967, 1974) und GEORGIEV (1974) wurde auf mögliche Körpertemperaturschwankungen hingewiesen, die u.a. durch folgende Faktoren ausgelöst werden können:

Alter, Geschlecht, Trächtigkeit, Brunst, Tageszeit, Nahrungsaufnahme, Ernährungszustand, Muskelarbeit, Schmerz, Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit.

SCHULZE und BOLLWAHN (1962) beschrieben, daß die Körpertemperatur unter dem Einfluß von Neuroleptika, besonders wenn diese mit einem Narkotikum kombiniert werden, sinkt.

Dies zeigte sich sowohl bei den Versuchen von MARSBOOM und SYMOENS (1968) und LANG (1970) nach der alleinigen Applikation von Azaperon, als auch bei den Versuchen von DIMIGEN und REETZ (1970), die mit der Kombination Azaperon und Metomidat durchgeführt wurden. Die Körpertemperatur fiel für die Dauer von 2-6 Stunden in jedem Falle um $1-2^{\circ}\text{C}$ ab. Es bestanden bei den Versuchen von DIMIGEN und REETZ (1970) große Schwankungen, die von einer Temperatursenkung um $0,6$ bis zu $4,4^{\circ}\text{C}$ reichten. Sie stellten fest, daß der Einfluß auf die Temperatur bei einem steigenden Körpergewicht der Tiere geringer wurde.

2.5. Glucose

Der Glucosegehalt im Blut der Tiere hängt von vielen ihn steigernden (Resorption von Kohlehydraten aus dem Darm,

Glykolyse und Gluconeogenese) und senkenden Stoffwechselprozessen (Oxidation von Glucose in den Zellen, Glykogensynthese, Umbildung von Zucker in Fette, Glucosurie unter pathologischen Verhältnissen) ab.

Wenn keine Stoffwechselstörungen vorhanden sind, besteht ein Gleichgewicht im Auf- und Abbau, und der Glucosegehalt unterliegt nur geringgradigen Schwankungen.

Bei den Schweinen haben das Alter, das Körpergewicht, der Kohlehydratanteil in der Nahrung, die Tageszeit, die Umgebungs- und Körpertemperatur und die physischen und psychischen Belastungen einen Einfluß auf die Höhe der Blutzuckerwerte (HANNING, 1954; MUYLLE u. Mitarb., 1966; STUDZINKI u. Mitarb., 1968; STEINHARDT u. GRAUL, 1970; TOPEL u. Mitarb., 1973; MARSHALL u. Mitarb., 1973; KRAFT, 1973; KOLB, 1974).

Die Belastungen der Tiere können durch die unterschiedliche hormonelle und nervös-sympathische Regulierung des Stoffwechsels auf den Glucosegehalt erhöhend (VAN DEN HENDE u. Mitarb., 1970), bzw. bei einer Erschöpfung der Tiere vermindernd wirken (AUGUSTINI, 1969).

Die in der Literatur angegebenen Werte lassen sich nur bedingt vergleichen, da abgesehen von den unterschiedlichen Versuchsbedingungen die Glucosewerte auch noch mit verschiedenen Nachweismethoden bestimmt wurden. Bei 321 Schlachtschweinen verschiedener Rasse stellte ZUBER (1953) mit der Methode nach Hagedorn-Jensen Glucosekonzentrationen zwischen 47 und 112 mg/100ml fest. Der Mittelwert betrug 74 mg/100ml. Die höchsten Werte waren bei Tieren mit einem Körpergewicht von über 100kg ersichtlich.

Bei dieser Untersuchungsmethode wurde aber nicht die "wahre Glucose", sondern der Gesamtreduktionswert des Blutes bestimmt, der einen Teil nicht zuckerartiger Stoffe, wie z.B. Glutathion, Glukuronsäure u.a. miteinfaßt (KOLB, 1956). KOLB (1956) stellte nach der Methode Frank und Kirberger bei 18 zwischen 8 und 12 Monate alten Schweinen den "wahren Glucosegehalt" mit durchschnittlich 72 (58-94) mg/100ml fest. Nach derselben Methode ermittelte DIEDRICHSEN (1967) bei 36 Veredelten Landschweinen einen durchschnittlichen Glucosegehalt von 73,9 mg/100ml.

Mit 72,6 (46,8-147,1) mg/100ml bei männlichen und 76,7 (50,9-113,9) mg/100ml bei 7 weiblichen Deutschen Landschweinen fand HAASE (1971) mit einem enzymatischen Nachweis (sog. UV-Test mit TPN) einen nahezu gleichen Mittelwert des spezifischen Glucosegehaltes. Bei 16 Hanford Miniaturschweinen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 40kg stellten MARSHALL und Mitarbeiter (1972a) enzymatisch (GOD/POD Methode) einen mittleren spezifischen Blutglucosegehalt von $76,1 \pm 7,9$ mg/100ml fest.

Nach der Hagedorn-Jensen-Methode betrug er bei 25 kg schweren Zwergschweinen durchschnittlich 104 mg/100ml (KAEMMERER, 1964).

In der Literatur wird häufig über Veränderungen des Hormonspiegels und folgenden Störungen im Kohlehydratstoffwechsel während der Narkose und Operation berichtet. Sie wirken sich in Veränderungen des Blutglucosegehaltes

und der Stoffwechselprodukte, die beim Auf- und Abbau der Kohlehydrate in Erscheinung treten, aus (BRÜGGEMANN u. Mitarb., 1953; DE MOOR, 1968; METHA, 1972; SCHMIDT, 1968).

PFLÜGER (1964) berichtet, daß es bei allen Narkosearten zu einer Erhöhung des Blutzuckergehaltes kommt. BRÜGGEMANN und Mitarbeiter (1953) stimmen mit dieser Auffassung generell überein. Bei der Narkose mit reinen Barbitursäurederivaten beobachteten sie jedoch eine Senkung der Blutzuckerkonzentration.

Die graduellen Unterschiede eines Blutzuckerstieges, die bei den verschiedenen Narkosearten bestehen, hängen von der psychischen Erregung der Tiere vor der Narkose, der Zusammensetzung des Narkotikums und der Dauer seiner Einwirkung, aber auch von der Operationsart ab. Als eine Ursache hierfür wird von FUSS (1930) eine mehr oder weniger ausgeprägte respiratorische Hypoxämie, die durch die unterschiedliche atemdepressive Wirkung der Narkotika entsteht, angesehen.

Ein Sauerstoffmangel aktiviert über die Chemorezeptoren die Sympathicuszentren in der Medulla oblongata und im Hypothalamus, wodurch über den Splanchnicus das Nebennierenmark stimuliert wird, und es zu einer Adrenalinausschüttung kommt.

Eine Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes bei ausreichender Sauerstoffsättigung des Blutes bewirkt nach den Untersuchungen von PFLÜGER (1964) eine Blutzuckersteigerung während der Narkose. Sie kommt ebenfalls durch eine Reizung der Chemorezeptoren zustande und kann während der Narkose durch Hyperventilation und Wechselluftbeatmung behoben werden. Der Hypothalamus und die Hypophyse werden auch durch

Schmerzreize und psychische Erregungen der Tiere vor der Operation stimuliert, so daß es auch über die Steuerung der hypothalamischen Zentren zu einer erhöhten Ausschüttung der Insulin-Antagonisten Cortisol und des Wachstumshormons Somatotropin kommt (BRÜGGEMANN u. Mitarb., 1953; CLARKE, 1968; METHA, 1972).

2.6. Lactat

Der Milchsäuregehalt im Blut liegt bei den Schweinen höher als bei anderen Haustieren und beim Menschen.

Da er in einem besonders engen Zusammenhang mit der körperlichen Belastung der Tiere steht, sind in der Literatur durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen keine einheitlichen Werte zu erwarten.

MANZ und MAYER (1965) stellten bei ihren Untersuchungen an ca. 100kg schweren, ruhenden Schweinen einen durchschnittlichen Lactatgehalt von 44 ± 18 mg/100ml fest, dabei schwankten die Werte zwischen 15 und 89 mg/100ml.

So werden durchschnittliche Lactatwerte von 43,1 mg/100ml (COLLAZO u. MORELLI, 1926), von 13,3 mg/100ml bei Edelschweinen und 17,1 mg/100ml bei Landschweinen (SINELL u. WITKE, 1957) und von 20 - 50 mg/100ml (LUDVIGSEN, 1957) angegeben.

MARSHALL und Mitarbeiter (1972 a) maßen bei drei Miniaturschweinen einen mittleren Lactatgehalt von 5,7 mg/100ml. Nach längeren Transportbelastungen zum Schlachthof wurde eine deutliche Erhöhung der Milchsäurekonzentration festgestellt. Der Gehalt stieg bei den Untersuchungen von SINELL und WITKE (1957) bis auf 40 und 90 mg/100ml, von

MANZ und MAYER (1965) auf durchschnittlich 54 ± 19 mg/100ml und von LUDVIGSEN (1957) bis 160 und 220 mg/100ml an.

Auch langsames, 10 Minuten dauerndes Herumtreiben der Tiere (LUDVIGSEN, 1957) und Belastungsversuche auf motorisch angetriebenen Laufbändern (VAN DEN HENDE, 1970; STEINHARDT u. Mitarb., 1974) führten durch einen Sauerstoffdefizit zu einer verstärkten anaeroben Glykolyse, welche die Ansammlung großer Mengen Lactat zur Folge hatte.

Im Zusammenhang mit der Narkose konnten BRÜGGEMANN und Mitarbeiter (1953) bei ihren Versuchen an Pferden und Rindern einen Anstieg der Milchsäurekonzentration während oder kurz nach einer Narkose mit Chloroform, Chloralhydrat, Evipan-Luminal-Natrium und Polamidon-Narcovet-Chloroform beobachten.

Die höchsten Werte stellten sie meist während der Narkose, oder aber kurz danach fest. Die Tiere erreichten dann wieder langsam, nach ungefähr 30 Stunden, ihre Ausgangswerte. Der Anstieg des Lactatgehaltes zu Beginn der Narkose wurde auf die starken Muskelbewegungen während des Exzitationsstadiums und auf einen entstandenen Sauerstoffmangel im Blut zurückgeführt. Die Erhöhung im weiteren Verlauf und nach Beendigung der Narkose führten BRÜGGEMANN und Mitarbeiter (1953) auf eine Störung der Leberfunktion zurück.

2.7. Pyruvat

Der Gehalt des Pyruvates im Blut spielt im intermediären Stoffwechsel eine große Rolle, da die Brenztraubensäure fortwährend als Zwischenprodukt bei dem Abbau der Kohlehydrate, der Fette und des Eiweißes gebildet und weiterverarbeitet wird.

Über den physiologischen Pyruvatgehalt im Blut von Schweinen wurden bisher nur wenige Reihenuntersuchungen durchgeführt.

MUYLLE und Mitarbeiter (1966) stellten nach der Methode von Friedemann und Haugen einen Plasmawert von $4,83 \pm 1,72$ mg/100ml bei Schlachtschweinen fest. Bei den Tieren, die nach dem Transport zum Schlachthof notgeschlachtet werden mußten, fanden sie den niedrigen Gehalt von $1,36 \pm 3,39$ mg/100ml. Nach einer Laufbelastung stieg der Pyruvatgehalt an. Vor der körperlichen Anstrengung lagen die Ausgangswerte im arteriellen Blut zwischen 2,33 und 3,64 mg/100ml, danach zwischen 5,97 und 7,08 mg/100ml (MUYLLE u. Mitarb., 1968). Durch die extreme Anstrengung war es bei diesen Tieren zu einer Anoxaemie, einer Adrenalin ausschüttung und zu einer Erhöhung der Lactatwerte gekommen.

KAIM (1967) wies bei Vergleichsuntersuchungen an mehreren Tierarten die höchsten Plasmawerte bei Hühnern und Schweinen nach.

Er stellte enzymatisch nach der Methode von Erler bei 10 Läufer Schweinen durchschnittlich Werte von $2,43 \pm 0,84$ mg/100ml fest, wobei diese hohen Pyruvatkonzentrationen mit einem besonders intensiven Kohlehydratumsatz bei diesen Tierarten begründet werden.

Bei Miniaturschweinen wurde bisher nur von MARSHALL und Mitarbeitern (1972 a) der Pyruvatgehalt bestimmt. Er betrug 0,755 mg/100ml.

HÜGIN (1953) fand, daß der Brenztraubensäuregehalt ein feiner Indikator für Stoffwechselstörungen während der Narkose sei. Er wies, wie auch MARKEES (1950), bei Barbiturat-Lachgas- und Äthernarkosen beim Menschen Hyperpyruviämien nach.

PUSCH (1956) konnte bei 30 Hunden während einer Äthernarkose einen deutlichen Pyruvatanstieg beobachten. Die Erhöhung des Brenztraubensäuregehaltes führte er auf die Stoffwechselbelastung durch die unterschiedliche Menge des Narkotikums, auf die Schwere des Operationstraumas, auf die anschließende Inanition und auf die psychischen Belastungen der Tiere vor der Narkose zurück. Die Pyruvatwerte erreichten bei den Hunden 3 - 4 Stunden nach der Operation ihren Höhepunkt und kehrten nach 24 bis 48 Stunden wieder zum Ausgangswert zurück.

2.8. Blutgase und pH-Wert

Um Störungen im Säure-Basenhaushalt und in der Sauerstoffversorgung im Organismus der Tiere während der Narkose feststellen zu können, haben sich die Kontrollen der pH-Werte und der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke als sehr wichtig erwiesen (DE MOOR, 1968; GATES u. Mitarb., 1971; BERGER u. Mitarb., 1974; HILLIDGE u. Mitarb., 1975;

BERGER u. SCHACHINGER, 1975).

So werden während der Narkose häufig Veränderungen in der Respiration beobachtet. Durch eine verringerte Ventilation wird der pO_2 im Blut stark herabgesetzt und es kommt zu einer Hypoxie. Diese führt in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Einwirkung zu reversiblen Veränderungen oder zu irreversiblen Schäden in den Geweben. Dabei ist ein O_2 -Mangel für das Herz und die Leber besonders nachteilig, da sie früher als das Gehirn irreparabel geschädigt werden (PRAUSE, 1969).

Für die Beurteilung eines gestörten Atmungsverhaltens ist ebenfalls die Kenntnis über den Kohlendioxidpartialdruck im Blut von Bedeutung. Bei einer verstärkten Lungenventilation zeigt sich ein verringerter CO_2 -Druck, bei einer herabgesetzten Ventilation jedoch ein erhöhter pCO_2 und damit eine Kohlensäureretention im Organismus (ASTRUP, 1957; PRAUSE, 1969).

Der pH-Wert wird außer bei lebensbedrohlichen metabolischen oder respiratorischen Störungen durch die Kompensation besonders der Nieren und Lungen konstant gehalten.

Angaben über die Normalbereiche der pH- und Blutgaswerte des gesunden Schweines sind noch nicht sehr häufig zu finden.

FORREST und Mitarbeiter (1968) stellten in ihren Versuchen bei einer 30 Minuten dauernden Hitzebelastung ($42^{\circ}C$) bei den stressempfindlichen Poland China Schweinen eine starke Erhöhung des mittleren venösen pCO_2 -wertes fest, während sich dieser Wert bei den stressunempfindlichen

Chester White Schweinen erniedrigte. Ebenfalls ermittelten sie bei den Poland China Schweinen einen größeren Abfall der pO_2 - und pH-Werte. (Blutgasanalyse mit einer O_2 -Elektrode nach Clark, CO_2 -Elektrode nach Severinghaus und einer pH-Elektrode nach Beckmann)

	pH-Wert		pO ₂ (mm Hg)		pCO ₂ (mm Hg)	
	Hitzebelastungsversuche					
	vorher nachher		vorher nachher		vorher nachher	
Poland China Schweine	7,39 ± 0,1	6,81 ± 0,02	38,3 ± 5,5	6,7 ± 8,3	54,5 ± 6,9	86,6 ± 7,6
Chester White Schweine	7,41 ± 0,03	7,47 ± 0,11	35,3 ± 4,6	41,6 ± 3,7	63,3 ± 1,5	40,3 ± 6,4

PRAUSE (1969) fand bei 10 Läufern der Deutschen Landrasse folgende durchschnittliche Ruhewerte im venösen Blut:

$$pH : 7,32 \pm 0,064$$

$$pCO_2 : 52,6 \pm 6,0 \text{ mm Hg}$$

Bei einer zweimaligen Feststellung der Ruhewerte über 24 Stunden bestimmten HAASE und Mitarbeiter (1972) einen pH-Mittelwert von 7,397. Der O_2 - bzw. der CO_2 -Partialdruck betrug im Mittel 46,6 bzw. 60,2 mm Hg. Sie stellten die Werte mit Hilfe des Astrup-Mikrogerätes AME 1 nach den Vorschriften von SIGGAARD-ANDERSEN und Mitarbeiter (1960) fest. Einen venösen pH-Mittelwert von $7,418 \pm 0,03$ und einen mittleren Sauerstoff-Partialdruck von $39,5 \pm 5,19$ mm Hg fanden MARSHALL und Mitarbeiter (1972a) im Blut von 5 Hanford-Miniaturschweinen (Methode nach Astrup).

BERGER und SCHACHINGER (1975) berichten über eine Ketanest-Anaesthesie an 10 ca. 5 kg schweren Göttinger Miniaturschweinen bei der sie u.a. auch eine arterielle Blutgasanalyse mit dem Radiometer BMS 3 durchgeführt hatten.

Bei den Medianwerten zeigte sich in den ersten 15 Minuten nach der intravenösen Applikation von Ketanest ein abfallender pH-Wert, ein leichter Abfall des pO_2 und eine Erhöhung des pCO_2 .

Bestimmungs- zeit	Medianwerte		
	pH	pO_2 (mm Hg)	pCO_2 (mm Hg)
Ausgangswert	7,448	80,4	39,7
5 Min. p. appl.	7,363	68,8	47,3
15 Min. p. appl.	7,377	69,4	43,9
30 Min. p. appl.	7,431	85,9	39,7
45 Min. p. appl.	7,435	83,7	35,2

2.9. Methitural

Die früher mit Äther, Chloroform und Halothan durchgeführten Inhalationsnarkosen wurden bei den Schweinen durch die einfacher zu handhabende und sichere Betäubungsmethode mit den Derivaten der Barbitursäure abgelöst.

Die Barbiturate werden nach ihrer Zusammensetzung und Wirkungsdauer in drei Gruppen eingeteilt:

1. langwirkende "klassische Barbiturate"
2. kurzwirkende N-methylierte Barbiturate
3. kurz- oder "ultra"-kurzwirkende Thiobarbiturate

In der vorliegenden Arbeit wird nur auf das "ultra"-kurzwirkende Thiobarbiturat Methitural (Thiogenal[®] - MERCK) eingegangen.

Eine ausführliche Beschreibung des chemischen Aufbaues und der klinischen Anwendung von Methitural ist in den Veröffentlichungen von WILLE (1954) und LANG (1968) zu finden.

Thiobarbiturate wirken sofort nach der Applikation, da sie die Blut-Hirn-Schranke praktisch ohne Verzug passieren können (MARK u. Mitarb., 1958).

Durch eine anfängliche Sturzinjektion wird das Exzitationsstadium meist schnell überwunden.

Bei den Untersuchungen mit Thiopental von PRICE (1960) zeigte es sich, daß die Thiobarbiturate infolge ihrer Lipoidlöslichkeit nicht nur an die Nervenzellen gebunden sind, sondern sich in Relation zu der Durchblutungsgröße auf die einzelnen Körperpartien im Gleichgewicht verteilen. Bereits 1-2 Minuten nach der intravenösen Injektion stellt sich ein Gleichgewicht zwischen dem Blut und den gut durchbluteten Organen, zu denen besonders das Gehirn zählt, ein. Im weiteren Verlauf und beim Abklingen der Narkose muß es jedoch zu einem Rückstrom aus dem

Gehirn, den anderen Organen und der gut durchbluteten Muskulatur kommen, damit sich ein Gleichgewicht mit dem schlecht durchbluteten Fettgewebe einstellen kann.

Die Thiobarbiturate werden im Fettgewebe gespeichert, bis sie in der Leber und den Nieren chemisch abgebaut und eliminiert werden. Dieser Vorgang ist erst nach 3-5 Tagen abgeschlossen (FREY, 1959).

Besonders bei sturzartiger, aber auch - in eingeschränktem Maße - bei fraktionierter Applikation, hat Methitural eine ausgesprochen depressive Wirkung auf das Atemzentrum.

ZIMA und Mitarbeiter (1954) stellten sogar gelegentlich bei jungen Tieren einen Atemstillstand fest. So empfiehlt WILLE (1954) bei leichten Schweinen nur eine fraktionierte Injektion.

Durch periphere Vasokonstriktion kommt es bei den Thiobarbituraten zu einer Blutdruckerhöhung. Dadurch tritt in den Herzkranzgefäßen eine Hypoxie auf, die zu Herzrhythmusstörungen führen kann.

WILLE (1954) und TOLLE (1955), die zuerst die Anwendbarkeit von Methitural bei Schweinen untersuchten, ermittelten, daß der Kreislauf der Tiere nur sehr wenig beeinflusst wird. Zu Beginn des Toleranzstadiums stieg die Pulsfrequenz mäßig an und kehrte am Ende wieder zu den Ausgangswerten zurück.

Anlässlich von Kastrationen untersuchten LANG (1968) sowie JAKUBOWSKY und Mitarbeiter (1971) die Pulsfrequenz

und stellten bei sturzartiger und besonders bei fraktionierter Methitural-Injektion einen sofortigen, steilen Anstieg fest. Bei der fraktionierten Injektion lag die Pulsfrequenz ca. 110% über dem Ausgangswert und erreichte auch gegen Ende der Narkose nur annäherungsweise wieder ihren Ausgangswert.

2.10. Azaperon und Metomidat

Durch die Kombination eines morphinähnlichwirkenden starken Analgetikums und eines Neuroleptikums wird ein Zustand entsprechend dem Stadium I der Narkose erzeugt. Der Patient reagiert noch auf Reize, aber es besteht eine völlige Analgesie mit nachfolgender Amnesie (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, 1970).

Für eine Neurolaptanalgesie wurde von der Firma JANSSEN (Beerse, Belgien), auf Grund der Nachteile der häufig in der Schweinepraxis verwendeten Barbiturate das Neuroleptikum Azaperon und das Hypnotikum Metomidat entwickelt, durch die gemeinsam appliziert eine allgemeine Anästhesie erreicht wird, bei der eine vollständige Analgesie von Haut, Muskulatur und Peritoneum einsetzt. Genaue Angaben über den chemischen Aufbau und die Anwendung dieser Präparate sind in den Arbeiten von REETZ (1970) und DIECKMANN (1971) enthalten.

2.10.1. Azaperon

Azaperon hemmt als Neuroleptikum die synaptischen Reizübertragungen in der Höhe der Formatio reticularis. Die Übertragung von Nervenimpulsen erfolgt durch Katecholamine, die bei der Reizübertragung im distalen Teil des Axons freigestellt werden und im synaptischen Spalt Rezeptoren des folgenden Neurons erregen. Die γ -Aminobuttersäure verhindert diese Übertragung, da sie in die Membran des synaptischen Spaltes eine impermeabilisierende Schicht bildet. Da Azaperon mit der γ -Aminobuttersäure strukturell verwandt ist, hat es vermutlich in der synaptischen Membran die gleiche Wirkung (JANSSEN, 1967).

Durch die Dämpfungen von Reizübertragungen ist Azaperon klinisch gut zur Ruhigstellung ängstlicher oder wideretzlicher Tiere, besonders aber für die Potenzierung der Narkose geeignet. Durch die Aufrechterhaltung der Ausgeglichenheit zwischen Stoffwechsel und Kreislauf verringert Azaperon das Narkoserisiko im Exzitationsstadium und die Gefahr des postoperativen Schocks (SYMOENS u. Mitarb., 1973). Die alleinige Anwendung von Azaperon z.B. bei Stressprophylaxe haben MARSBOOM u. SYMOENS (1968), CLARKE (1969), SYMOENS (1970), CALLEAR und VAN GESTEL (1971), LUDVIGSEN (1970) und SYMOENS und Mitarbeiter (1973) beschrieben.

Sehr bedeutsam ist die sedierende Eigenschaft von Azaperon. Der Sicherheitsfaktor der Dosis letalis zur geringsten wirksamen Dosis liegt bei 1000.

Die Wirkung setzt 3 bis 10 Minuten nach der intramuskulären Applikation ein. Der Wirkungsgipfel ist bereits nach 15 bis 30 Minuten erreicht und hält dosisunabhängig 30 bis 120 Minuten an (LANG, 1970).

Infolge seiner adrenolytischen Wirkung kommt es zu einer verminderten Herzschlagfrequenz, einem herabgesetzten Herzminutenvolumen und zu einem dosisunabhängigen Blutdruckabfall. Auch die Atemfrequenz nimmt ab, sie vertieft sich jedoch, da der arterielle Sauerstoffpartialdruck sinkt (CLARKE, 1969).

LANG (1970) beobachtete nach Azaperongaben einen Temperaturabfall von $1-2^{\circ}$ C. Die Ausgangswerte wurden 4 bis 6 Stunden nach der Applikation wieder erreicht.

2.10.2. Metomidat

In den Untersuchungen der Firma JANSSEN (Janssen Pharmaceutica, 1971) wurden die pharmakologischen Wirkungen von Metomidat an Mäusen, Ratten, Schweinen, Hunden u.a. beobachtet, geprüft und mit Pentobarbital verglichen. Die Ratten und Mäuse zeigten bei einer ansteigenden Dosierung folgende Symptome: Ataxie, Leckreflexhemmung, Verlust des Aufrichtreflexes, Mydriasis und den Tod.

Es stellte sich eine große Sicherheitsbreite heraus. Die LD_{50} lag bei einer intravenösen Injektion von 50 mg/kg

KGW ungefähr um das Zehnfache über der hypnotischen Dosis. Für Pentobarbital betrug dieses Verhältnis nur 5. Durch seinen raschen Wirkungseintritt bewirkte Metomidat bei den untersuchten Tieren einen kurzen, tiefen Schlaf (5 bis 60 Minuten), eine gute Muskelrelaxation jedoch keine Analgesie. Im postnarkotischen Stadium wurde häufig ein leichter Tremor beobachtet.

Bei Hunden und Zwergschweinen veränderte sich das kardiovaskuläre System nach der Applikation des Hypnotikums in einer Dosis von 3mg/kg KGW i.v. bzw. 24mg/kg KGW i.p. nicht. Der Herzrhythmus, das Schlag- und Minutenvolumen und die EKG-Aufzeichnungen wiesen keine Veränderungen auf. Nach einer sturzartigen Verabreichung kam es jedoch zu kurzdauernden Tachykardien.

Bei den in-vitro-Versuchen am isolierten Meerschweinchen-Ileum bzw. Duodenum des Kaninchens wurden keine antihistaminischen, anticholinergischen und antiadrenergen Wirkungen festgestellt. Die Konzentration der Lösung betrug 10 mg/l.

Am isolierten Kaninchenohr verursachte Metomidat 25 Minuten lang eine Vasodilatation, die mit der Höhe der Dosis korrelierte.

2.10.3. Kombination von Azaperon und Metomidat

Nach Untersuchungen der Firma JANSSEN (Janssen Pharmaceutica, 1968) zeigen Läufer und Jungschweine der Belgischen

Landrasse nach einer Dosierung von 2 mg/kg KGW Azaperon intramuskulär und 9 bis 15 mg/kg KGW Metomidat intraperitoneal bzw. 3 bis 4 mg/kg KGW Metomidat intravenös eine gute Analgesie mit ausreichender Muskelrelaxation. Bei Deutschen Landschweinen tritt der Höhepunkt der Analgesie nach der intravenösen Injektion von Metomidat sofort, nach der intraperitonealen in etwa 10 bis 15 Minuten ein. Jüngere Tiere sind meist stärker anästhesiert, doch die Tiefe der Analgesie läßt sich nicht genau voraussagen (DIMIGEN u. REETZ, 1970; VOGELSANG, 1970; BECKER u. REGLINGER, 1974).

Als eine Nebenwirkung dieser Kombination wird eine deutlich depressive Wirkung auf das Atemzentrum beschrieben. Nach REETZ (1970) erreicht die Atemfrequenz 30 bis 45 Minuten nach der Applikation ihr Minimum. Es kam - wie auch von VOGELSANG (1970) und DIMIGEN (1972) mitgeteilt - in einigen Fällen zu einer Atemdepression, die durch rhythmische Thoraxkompressionen wieder behoben werden konnte. Auch kurzfristiger Herzstillstand wurde beobachtet. Die Herzschlagfrequenz von 200 kg schweren Ebern stieg nach der Applikation der beiden Präparate 18 ± 7 Sekunden lang an. Sie erreichte oder unterschritt den Ausgangswert jedoch spätestens wieder nach 45 Sekunden (JAKUBOWSKI u. Mitarb., 1971).

BECKER und REGLINGER (1974) stellten bei der Kombinationsanästhesie einen starken Blutdruckabfall unmittelbar nach der Gabe von Metomidat fest.

Ferner ist ein deutlicher hypothermischer Effekt gegeben. So stellte REETZ (1970) fest, daß die Körpertemperatur der Schweine 45 Minuten lang steil abfiel. Danach erfolgte

ein langsamer Abfall, wobei das Minimum meistens nach 60 Minuten erreicht war.

MARSHALL und Mitarbeiter (1970 b) ermittelten die Auswirkungen von Azaperon und Metomidatgaben auf die Vitalfunktion von durchschnittlich 50 kg schweren Miniaturschweinen. Die Tiere legten sich etwa 5 Minuten nach der intraperitonealen (10 bis 15 mg/kg KGW), bzw. 0,5 bis 1 Minute nach der intravenösen Injektion von 3 bis 5 mg/kg KGW Metomidat bei vorheriger intramuskulärer Verabreichung von 3 bis 4 mg/kg KGW Azaperon nieder und konnten nach 10 Minuten festgebunden werden.

Bei der Narkoseeinleitung kam es gelegentlich zu Atemdepressionen, die zum Teil durch rhythmische Thoraxkompressionen behoben werden mußten. Im Toleranzstadium änderte sich die Atemfrequenz fast nicht mehr. Die Pulsfrequenz nahm regelmäßig um 30 bis 40% ab.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Tiermaterial

Die Untersuchungen erfolgten an 40 gesunden Göttinger Miniaturschweinen, die in zwei Versuchsgruppen von je 20 Tieren aufgeteilt wurden.

Die Probanden der Versuchsgruppe A wogen durchschnittlich $25,4 \pm 5,92$ kg und waren 4,2 Monate alt.

Das durchschnittliche Gewicht der Schweine der Versuchsgruppe B betrug, bei einem mittleren Alter von 4 Monaten, $25 \pm 6,36$ kg.

Die Tiere waren an einen regelmäßigen Umgang mit Personen gewöhnt.

3.2. Methodik und Versuchsanordnung

24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde bei den Tieren die Vena jugularis externa unter Lokalanästhesie (Tutocain 2%, BAYER) kanüliert und ein Verweilkatheter (Ernährungs- sonde Fa. BRAUN Melsungen, Durchmesser 2,0 x 3,0 mm) geschoben. Das Lumen des Katheters wurde nach jeder Blutentnahme mit Liquemin[®] (5000 USP-E Heparin) aufgefüllt.

Die Tiere der Versuchsgruppe A erhielten intravenös Methitural in einer Dosis von 25 mg/kg KGW. Ein Drittel des Anästhetikums wurde sturzartig, die Restmenge kontinuierlich langsam appliziert.

An die Tiere der Versuchsgruppe B wurde intramuskulär Azaperon (Dosis: 2 mg/kg KGW) und intravenös Metomidat (Dosis: 10 mg/kg KGW) verabreicht. 5 Minuten nach der Applikation von Azaperon erfolgten zügig die Metomidatgaben.

In beiden Versuchsgruppen wurden Atmung, Körpertemperatur, pH-Wert, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck sowie die Glucose-, Lactat- und Pyruvatwerte im Blut bestimmt. Vor Versuchsbeginn wurden von diesen Parametern der Ausgangswert mit einer Doppelbestimmung ermittelt.

In der Versuchsgruppe A wurden zu den Zeitpunkten 5, 15, 30 und 45 Minuten nach der Applikation von Methitural und in der Gruppe B zu den Zeitpunkten 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten nach der Applikation von Metomidat sämtliche Untersuchungen durchgeführt. Außerdem wurde bei allen Versuchstieren die Herzschlagfrequenzen gemessen.

Vor dem Versuch wurden über eine Zeitdauer von 5 Minuten die Herzschlagfrequenzen fortlaufend registriert und daraus der Ausgangswert als Median berechnet.

Während und nach der Injektion von Methitural und Metomidat wurden die Herzschläge ebenfalls fortlaufend kontrolliert.

Ihre Auswertung erfolgte in den ersten 240 Sekunden, nachdem bei den Tieren ein maximaler Wert aufgetreten war, in einem Abstand von 15, 30 und 60 Sekunden.

Danach wurde ausgehend vom Zeitpunkt der Applikation in den bereits oben angegebenen Abständen ausgewertet.

Die fortlaufende Registrierung der Herzaktionsströme wurde mit der von JAKUBOWSKI (1966), BAYER und Mitarbeiter (1968) sowie JAKUBOWSKI und Mitarbeitern (1971) beschriebenen Methode vorgenommen.

Die Werte wurden auf einem Magnettonband gespeichert und am folgenden Tag mit einem EKA-Pulsgerät (Kardiotachometer, HUGO SACHS ELEKTRONIK) ausgewertet.

Die Bestimmung der pH-Werte und der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke erfolgte sofort nach der Blutentnahme mit dem Astrup Mikrogerät AME₁ der Firma RADIO - METER, Kopenhagen.

Der Glucose-, Lactat- und Pyruvatgehalt wurde enzymatisch mit den Testsubstanzen der Firma BOEHRINGER, Mannheim nach deren Arbeitsanweisungen bestimmt.

Die Blutproben wurden nach dem Enteiweißen und Zentrifugieren gekühlt aufbewahrt und unmittelbar nach dem Versuch analysiert.

Für die Auswertung der Versuchsergebnisse wurden aus den Einzelwerten der verschiedenen Parameter der Medianwert und das 1. und 3. Quartil ausgewählt und in den Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Sofern die einzelnen gefundenen Versuchsergebnisse der Größe nach geordnet werden, bezeichnet man als 1. Quartil, wenn 25% der Meßwerte darunter und 75% darüber liegen. Im Gegensatz dazu stehen beim 3. Quartil 25% darüber und 75% der Werte darunter.

Um bei dieser Auswertung die Informationslücke der individuellen Kurvenverläufe zu schließen, wurden für alle Parameter, jeweils von 3 Zufallstieren (ausgewählt mit Hilfe von Zufallstabellen), die repräsentativen Kurvenverläufe in den Abb. I-XVIII im Anhang dargestellt.

3.3. Versuchsergebnisse

3.3.1. Klinische Beobachtungen

Versuchsgruppe A

Der Wirkungseintritt erfolgte bei den Tieren während die Restmenge des Methitursals intravenös injiziert wurde.

Bei keinem der 20 Göttinger Miniaturschweine wurden Exzitationen beobachtet.

Nach ca. 1 bis 2 Minuten trat bei 3 Schweinen ein Atemstillstand ein, der jedoch durch eine kurzfristige Kopftieflagerung und durch Thoraxkompressionen behoben werden konnte.

Die Anästhesiedauer betrug zwischen 23 und 26 Minuten. Während des Überganges vom Toleranzstadium zur Nachschlafphase zeigten sich bei den Tieren wieder alle Reflexe und später eine leichte motorische Unruhe, die sich in Ruderbewegungen der Extremitäten und in Aufstehversuchen äußerte.

Versuchsgruppe B

Die Applikation von Azaperon bewirkte in der Zeit bis zur Metomidatgabe bei den Schweinen einen deutlichen psychomotorisch sedierenden Effekt. Die Tiere legten sich schläfrig, teils in Seiten-, teils in Brustlage, nach 3 bis 4 Minuten nieder.

Der Eintritt der Neuroleptanalgesie erfolgte unmittelbar nach der Injektion des Hypnotikums.

Bei vier Tieren kam es dabei zu einer kurzfristigen, ungefähr 15 Sekunden dauernden, geringgradigen Atemdepression.

Die Anästhesie dauerte individuell verschieden, 90 bis 105 Minuten.

Die Aufwachphase war durch ein ähnliches klinisches Bild wie bei Methitural geprägt.

3.3.2. Herzschlagfrequenz

Versuchsgruppe A

Die Herzschlagfrequenz wurde nur bei 19 Tieren gemessen. Wie aus der Tabelle 1 und der Abbildung 1 ersichtlich ist, betrug der Median der Ausgangswerte 101 Herzschläge/min. Sofort nach Ende der Methituralgabe stellte sich bei allen Tieren ein maximaler Medianwert von 184 Herzschläge/min. ein. In der Abbildung 1 wurde dieser Zeitpunkt als O-Punkt für die fortlaufende Registrierung über 240 Sekunden dargestellt.

Der Median der Frequenzwerte fiel nach diesen 240 Sekunden auf 151 Herzschläge/min. ab.

15 Minuten post applikationem wurde als Median 118 Herzschläge/min. und nach 45 Minuten 115 Herzschläge/min. ermittelt.

Versuchsgruppe B

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte nach dem gleichen Schema wie in der Versuchsgruppe A.

Der Median der Ausgangswerte betrug bei diesen Probanden 103 Herzschläge/min. (Tab. 1, Abb. 2).

Bei einem Tier konnten die Herzfrequenzen nur über 10 Minuten gemessen werden, da das Tonband riß.

	Ausgangs- wert	Appl. i.v.	0	15	30	45	60	90	120	180	240	5	15	30	45	60	75	90	105	120
				Sekunden post maximum									Minuten post applikationem							
<u>Versuchs- gruppe A</u>																				
3. Quartil	117	116	198	178	171	168	167	167	159	156	151	152	138	135	125	-	-	-	-	-
Median	101	110	184	167	166	160	159	153	152	147	142	136	118	118	115	-	-	-	-	-
1. Quartil	96	96	166	152	152	150	146	144	143	130	121	113	110	102	94	-	-	-	-	-
<u>Versuchs- gruppe B</u>																				
3. Quartil	110	137	189	181	160	156	154	159	144	138	133	126	113	98	98	98	104	89	110	108
Median	103	112	173	160	155	148	147	135	131	122	112	111	96	81	84	84	81	78	74	78
1. Quartil	97	108	156	146	144	140	136	129	121	110	101	97	81	74	69	70	69	68	69	70

Tabelle 1

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Herzschlagfrequenz der Versuchsgruppe A und B

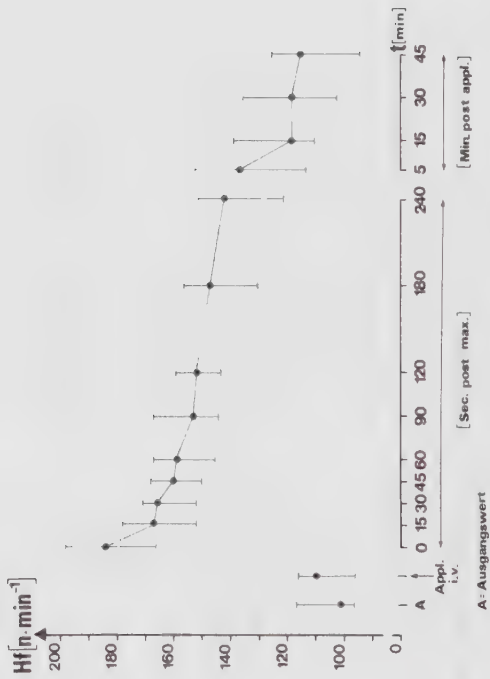
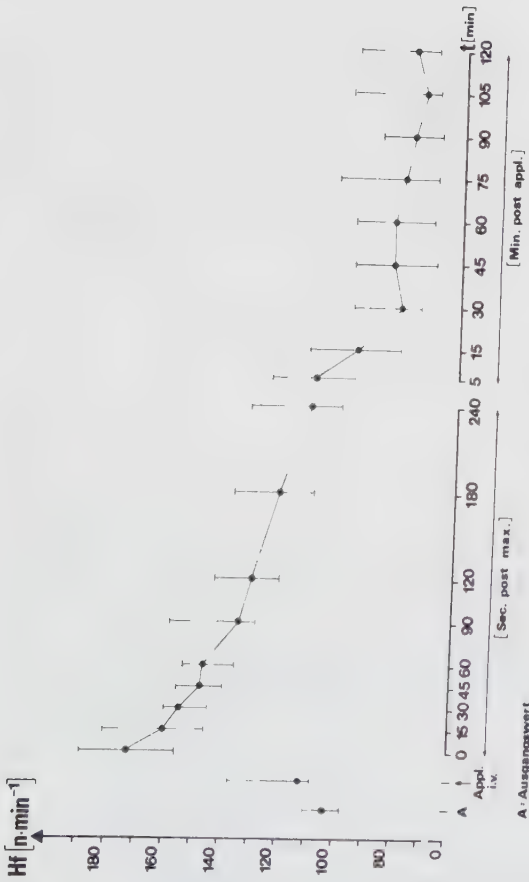


Abb. 1: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Herzschlagfrequenz (Hf) der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural



Gegenüber dem Median der Ausgangswerte vor der Applikation von Azaperon erhöhte sich der Median nach 5 Minuten (kurz vor der intravenösen Injektion von Metomidat) um 22 Herzschläge/min.

Die Gabe des Hypnotikums bewirkte bei allen Tieren einen steilen Anstieg der Herzschlagfrequenz, so daß ein maximaler Medianwert von 173 Herzschläge/min. ermittelt wurde.

240 Sekunden nach dem Maximum waren die Medianwerte wieder bis auf 112 Herzschläge/min. abgefallen (Tab. 1, Abb. 2).

Die Frequenzwerte verringerten sich weiterhin, so daß der Median der Ausgangswerte schon 15 Minuten post applikationem unterschritten war und es auch blieb.

3.3.3. Atemfrequenz

Versuchsgruppe A

Der Median der Ausgangswerte betrug 46 Atemzüge/min. (Tab. 2, Abb. 3).

Nach der Applikation von Methitural fiel der Median der Atemfrequenz in den ersten 5 Minuten auf 26 Atemzüge/min. ab. Drei Tiere zeigten einen kurzfristigen Atemstillstand, der durch rhythmische Thoraxkompressionen wieder behoben werden konnte.

Nach dem initialen Abfall stiegen die Medianwerte wieder an, so daß nach 30 Minuten der Median der Ausgangswerte erreicht und während des Versuches nicht mehr unterschritten wurde.

Tabelle 2

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Atemfrequenz
der Versuchsgruppe A

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	64	39	61	60	65
Median	46	26	35	47	49
1. Quartil	37	23	30	29	31

Versuchsgruppe B

Bei diesen Tieren wurde der Median der Ausgangswerte mit
48 Atemzüge/min. festgestellt (Tab. 3, Abb. 4).

Der Median der Atemfrequenz verringerte sich 5 Minuten nach
der Gabe von Metomidat auf 36 Atemzüge/min.

Nach 30 Minuten stiegen die Medianwerte wieder soweit an, daß
der Ausgangswert erreicht wurde. Im weiteren Verlauf des Ver-
suches lagen die Medianwerte zwischen 41 und 53 Atemzüge/min.

Tabelle 3

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Atemfrequenz
der Versuchsgruppe B

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	63	42	54	64	68	74	76	79	79	80
Median	48	36	40	49	41	53	41	41	46	44
1. Quartil	34	26	29	33	35	28	30	28	34	33

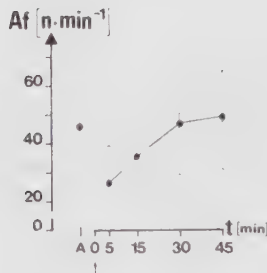


Abb. 3: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Atemfrequenz (Af) der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

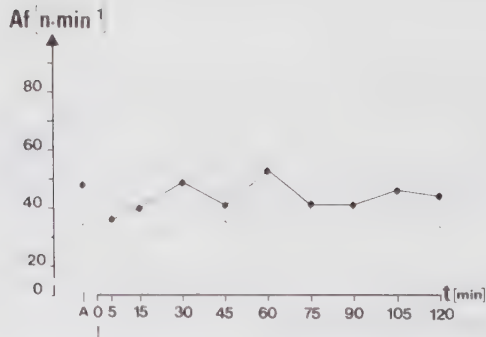


Abb. 4: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Atemfrequenz (Af) der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

3.3.4. Rektaltemperatur

Versuchsgruppe A

In der Tabelle 4 sind die Medianwerte bzw. die 1. und 3. Quartile und in der Abbildung 5 deren Verlauf während des Versuches dargestellt.

Der Median der Ausgangswerte der Körpertemperatur betrug $39,0^{\circ}\text{C}$. Nach der intravenösen Injektion des Thiobarbiturates zeigte sich ein kurzer, schwacher hypothermischer Effekt, so daß nach 5 Minuten der Median auf $38,8^{\circ}\text{C}$ und bei der nächsten Messung nach 15 Minuten auf $38,7^{\circ}\text{C}$ abfiel. Bei Versuchsende war der Median des Ausgangswertes erreicht und um $0,1^{\circ}\text{C}$ überschritten.

Tabelle 4

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Rektaltemperatur der Versuchsgruppe A

	Ausgangs- wert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	39,1	39,0	39,0	39,2	39,3
Median	39,0	38,8	38,7	38,9	39,1
1. Quartil	38,8	38,6	38,5	38,7	38,8

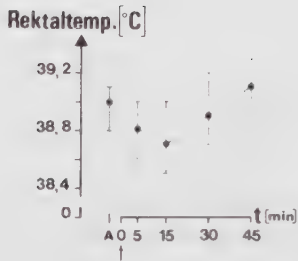


Abb. 5: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Rektaltemperatur der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

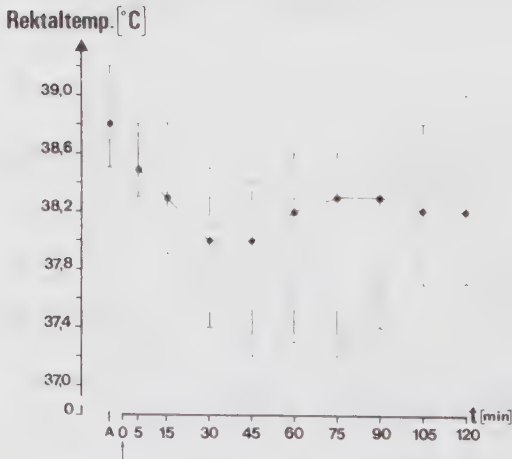


Abb. 6: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Rektaltemperatur (°C) der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

Versuchsgruppe B

Der Median der Ausgangstemperatur betrug bei diesen Versuchstieren $38,8^{\circ}\text{C}$.

Nach der Applikation von Metomidat wurde die Rektaltemperatur 45 Minuten lang deutlich niedriger (Tab. 5, Abb. 6). Die Medianwerte stiegen dann im weiteren Verlauf des Versuches wieder an, lagen aber bei den letzten beiden Messungen immer noch $0,6^{\circ}\text{C}$ unter dem Median der Ausgangstemperatur.

Tabelle 5

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Rektaltemperatur der Versuchsgruppe B

	Ausgangs- wert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	39,2	38,8	38,8	38,5	38,4	38,6	38,6	38,7	38,8	38,9
Median	38,8	38,5	38,3	38,0	38,0	38,2	38,3	38,3	38,2	38,2
1. Quartil	38,5	38,3	37,9	37,4	37,2	37,3	37,2	37,4	37,7	37,7

3.3.5. pH-Werte

Versuchsgruppe A

Der Median der pH-Ausgangswerte im Blut betrug bei den 20 Versuchstieren 7,402 (Tab. 6, Abb. 7).

Nach der intravenösen Injektion von Methitural fiel der Median nach 5 Minuten um 0,053 auf 7,349 ab.

Danach stiegen die Mediane der pH-Werte wieder an, wobei der Median der Ausgangswerte bis zum Versuchsende nicht mehr erreicht wurde.

Tabelle 6

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der pH-Werte
der Versuchsgruppe A

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	7,419	7,393	7,419	7,422	7,431
Median	7,402	7,349	7,358	7,385	7,385
1. Quartil	7,365	7,329	7,321	7,347	7,364

Versuchsgruppe B

Der Median der pH-Ausgangswerte von 7,401 fiel bis zur Messung 15 Minuten post applikationem von Metomidat auf 7,335 ab (Tab. 7, Abb. 8).

Danach stiegen die Mediane wieder an, so daß nach 75 bis 120 Minuten der Ausgangswert überschritten wurde.

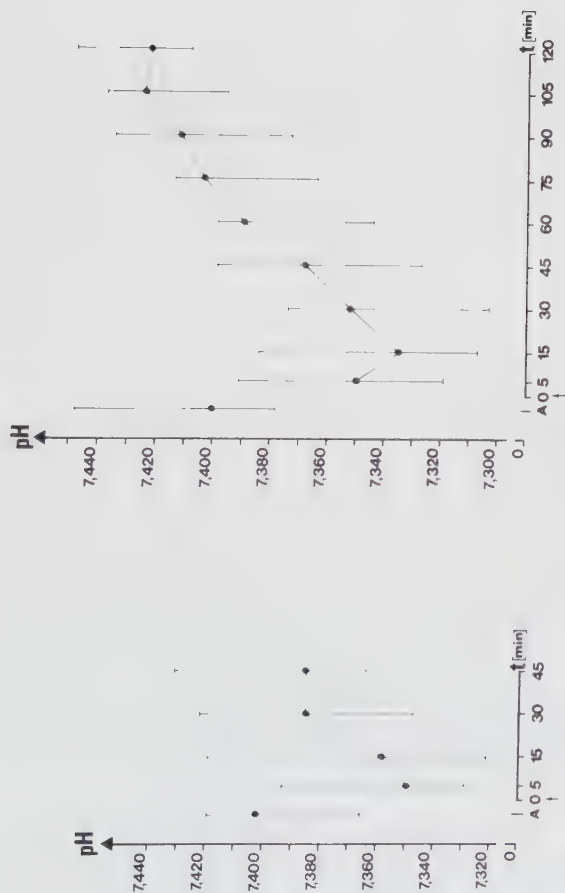


Tabelle 7

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der pH-Werte
der Versuchsgruppe B

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	7,448	7,391	7,384	7,374	7,399	7,399	7,414	7,435	7,438	7,449
Median	7,401	7,350	7,335	7,352	7,368	7,390	7,404	7,412	7,425	7,423
1. Quartil	7,378	7,319	7,307	7,303	7,327	7,344	7,364	7,373	7,396	7,409

3.3.6. Sauerstoffpartialdruck

Versuchsgruppe A

Der Median der pO_2 -Ausgangswerte von den 20 Versuchstieren lag bei 40,0 mm Hg.

Fünf Minuten nach der intravenösen Injektion stellte sich ein Abfall um 11,5 mm Hg ein.

Die Mediane der pO_2 -Werte stiegen danach wieder an, erreichten aber den Median der Ausgangswerte bis zum Versuchsende nicht mehr (Tab. 8, Abb. 9).

Tabelle 8

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Sauerstoffpartialdrucke der Versuchsgruppe A

	Ausgangswert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	44,8	33,9	41,5	38,0	38,9
Median	40,0	28,5	34,0	33,2	34,5
1. Quartil	35,2	21,1	22,9	28,6	29,7

Versuchsgruppe B

Der Median der Ausgangswerte des Sauerstoffpartialdruckes betrug in dieser Versuchsgruppe 42,3 mm Hg (Tab. 9, Abb. 10). Nach der Applikation von Metomidat kam es innerhalb der nächsten 15 Minuten zu einem Abfallen des Medianwertes auf 35,4 mm Hg.

Danach kam es zwar wieder zu einem Anstieg, der Median der pO_2 -Ausgangswerte wurde aber auch in dieser Gruppe während der Versuchsdauer nicht wieder erreicht.

Tabelle 9

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Sauerstoffpartialdrucke der Versuchsgruppe B

	Ausgangswert	5	15	30	35	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	48,3	42,6	41,0	45,3	46,8	44,2	46,9	44,4	44,5	43,4
Median	42,3	39,4	35,4	39,4	39,9	40,9	37,9	38,2	39,3	38,0
1. Quartil	39,3	34,7	34,5	34,3	32,8	33,7	35,4	35,3	34,7	33,4

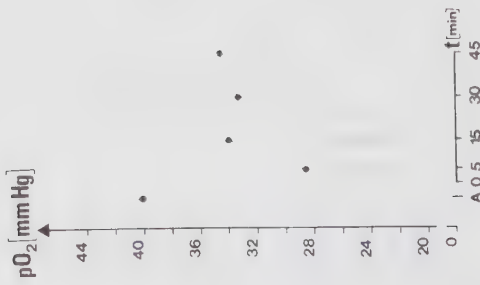


Abb. 9: Mediane sowie 1 und 3. Quartil der Sauerstoffpartialdrucke (pO_2) der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i. v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

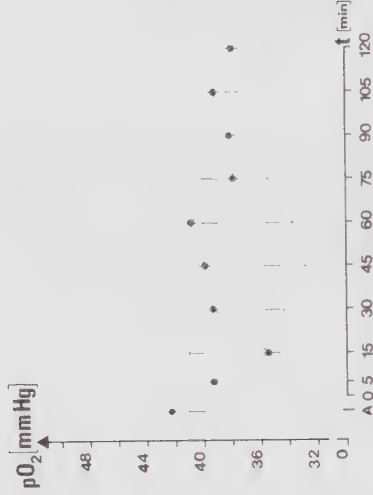


Abb. 10: Mediane sowie 1 und 3. Quartil der Sauerstoffpartialdrucke (pO_2) der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i. m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i. v.

3.3.7. Kohlendioxidpartialdruck

Versuchsgruppe A

Der Ausgangsmedianwert des Kohlendioxidpartialdruckes betrug 44,4 mm Hg (Tab. 10, Abb. 11).

Fünf Minuten nach der Applikation von Methitural stieg der Median der $p\text{CO}_2$ -Werte auf 50,7 mm Hg an.

Nach 45 Minuten wurde ein Median von 48,0 mm Hg ermittelt, der damit ebenfalls noch über dem Median der Ausgangswerte lag.

Tabelle 10

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Kohlendioxidpartialdrucke der Versuchsgruppe A

	Ausgangswert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	47,1	55,6	58,8	53,7	51,1
Median	44,4	50,7	50,0	48,6	48,0
1. Quartil	42,6	47,6	46,8	44,4	44,7

Versuchsgruppe B

Bei diesen Tieren wurde ein Median der $p\text{CO}_2$ -Ausgangswerte von 47,5 mm Hg ermittelt (Tab. 11, Abb. 12).

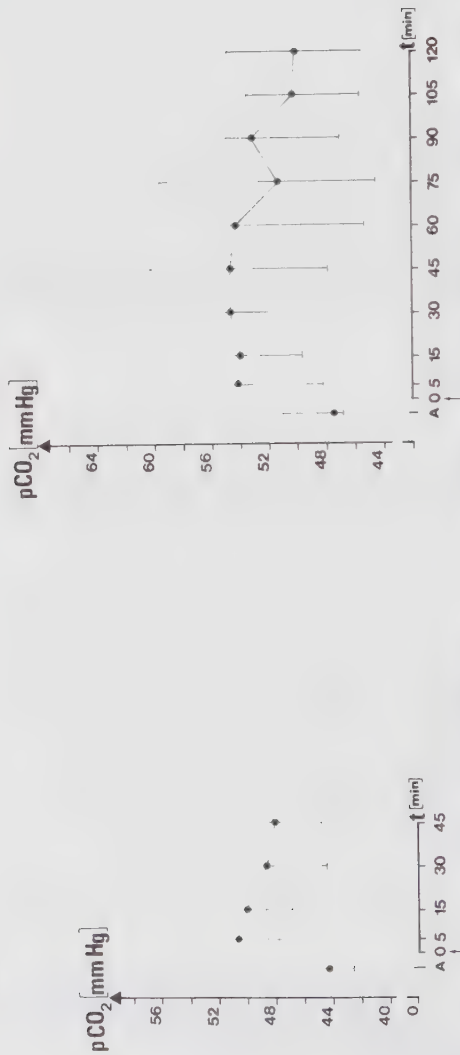


Abb. 11: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Kohlendioxidpartialdrucke ($p\text{CO}_2$) der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

Abb. 12: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Kohlendioxidpartialdrucke ($p\text{CO}_2$) der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

Es kam 5 Minuten nach der Gabe von Metomidat zu einem Anstieg des Medianwertes auf 54,2 mm Hg. Die Medianwerte blieben bis zur Messung nach 60 Minuten auf dieser Höhe. Obwohl sich die Mediane danach wieder verringert hatten, lag bei Versuchsende der Median der Partialdrucke mit 50,1 mm Hg noch über dem Ausgangswert.

Tabelle 11

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Kohlendioxidpartialdrucke der Versuchsgruppe B

	Ausgangswert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	51,1	59,3	63,2	63,9	60,3	62,2	59,6	56,1	53,5	54,8
Median	47,5	54,2	54,0	54,7	54,7	54,3	51,3	53,1	50,3	50,1
1. Quartil	46,8	48,2	49,7	50,7	47,9	45,3	44,5	47,0	45,6	45,4

3.3.8. Blutglucose

Versuchsgruppe A

Der Median der Ausgangswerte betrug 57,1 mg/100ml (Tab. 12, Abb. 13).

Fünf Minuten nach der Applikation von Methitural wurde eine Blutglucosekonzentration von 56,2 mg/100ml bestimmt.

Nach 45 Minuten lag der Median mit 60,9 mg/100ml über dem Ausgangswert.

Tabelle 12

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Blutglucosewerte der Versuchsgruppe A

	Ausgangswert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	65,5	72,2	68,7	71,7	69,1
Median	57,1	56,2	57,5	61,4	60,9
1. Quartil	52,9	52,7	53,2	54,9	54,9

Versuchsgruppe B

Der Median lag vor Beginn des Versuches bei 64,4 mg/100ml (Tab. 13, Abb. 14).

Fünf Minuten nach der Injektion von Metomidat stieg der Median der Glucosekonzentration auf 68,7 mg/100ml an.

Nach 30; 45 und 60 Minuten wurden mit 61,4; 57,5 und 63,1 mg/100ml Blutglucosekonzentrationen errechnet, die unter dem Ausgangswert lagen.

Zum Versuchsende nach 120 Minuten betrug der Median der Blutglucosewerte 68,3 mg/100ml.

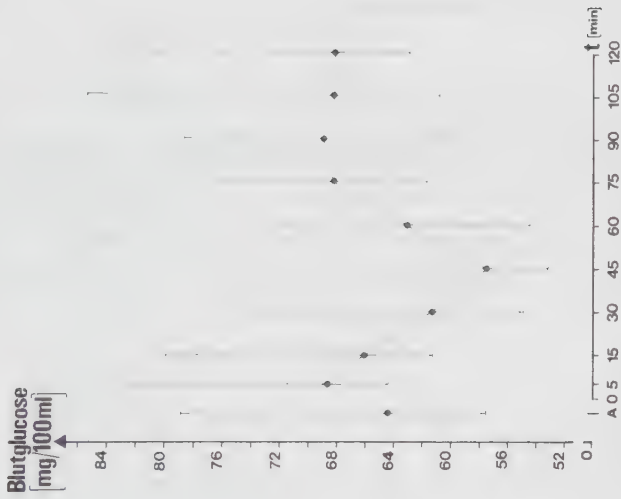


Abb. 14.: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Blutglucose bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg GSW Azaperon i.m. und 10 mg/kg GSW Metomidat i.v.

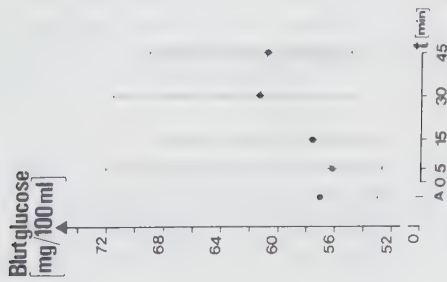


Abb. 13.: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Blutglucose bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg GSW Methital

Tabelle 13

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Blutglucosewerte der Versuchsgruppe B

	Ausgangswert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	78,9	82,6	80,0	74,3	71,7	71,7	76,9	78,8	85,5	84,3
Median	64,4	68,7	66,1	61,4	57,5	63,1	68,3	69,1	68,3	68,3
1. Quartil	57,5	64,4	61,3	54,9	53,2	54,4	61,8	60,1	60,9	63,1

3.3.9. Lactat

Versuchsgruppe A

Der Median der Lactat-Ausgangswerte betrug 13,5 mg/100ml (Tab. 14, Abb. 15).

Fünf Minuten nach der Methituralinjektion stieg der Median der Lactatwerte im Blut um 4,2 mg/100ml auf 17,7 mg/100ml an. Die Mediane fielen dann bis zum Versuchsende nach 45 Minuten auf eine Lactatkonzentration von 10,8 mg/100ml ab.

Tabelle 14

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Lactatwerte
im Blut der Versuchsgruppe A

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45
		Minuten post Methituralapplikation			
3. Quartil	20,7	23,6	21,5	21,1	19,0
Median	13,5	17,7	14,1	11,7	10,8
1. Quartil	11,0	10,6	9,4	9,1	7,8

Versuchsgruppe B

Bei diesen 20 Probanden, bei denen ein Median der Ausgangs-
werte von 12,9 mg/100ml ermittelt wurde, stiegen die Mediane
der Lactatkonzentration im Blut nach der Applikation von
Metomidat nach 30 Minuten auf 15,2 mg/100ml an.

Nach 120 Minuten trat mit 10,4 mg/100ml eine Lactatkonzen-
tration auf, die wieder unter dem Median der Ausgangswerte
lag (Tab. 15, Abb. 16).

Tabelle 15

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Lactatwerte
im Blut der Versuchsgruppe B

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	15,1	20,2	20,0	17,6	17,3	18,2	15,5	14,0	13,9	13,4
Median	12,9	13,9	14,9	15,2	13,8	12,4	11,6	10,9	11,1	10,4
1. Quartil	9,1	10,6	11,1	9,7	9,9	9,3	9,1	8,9	8,6	8,6

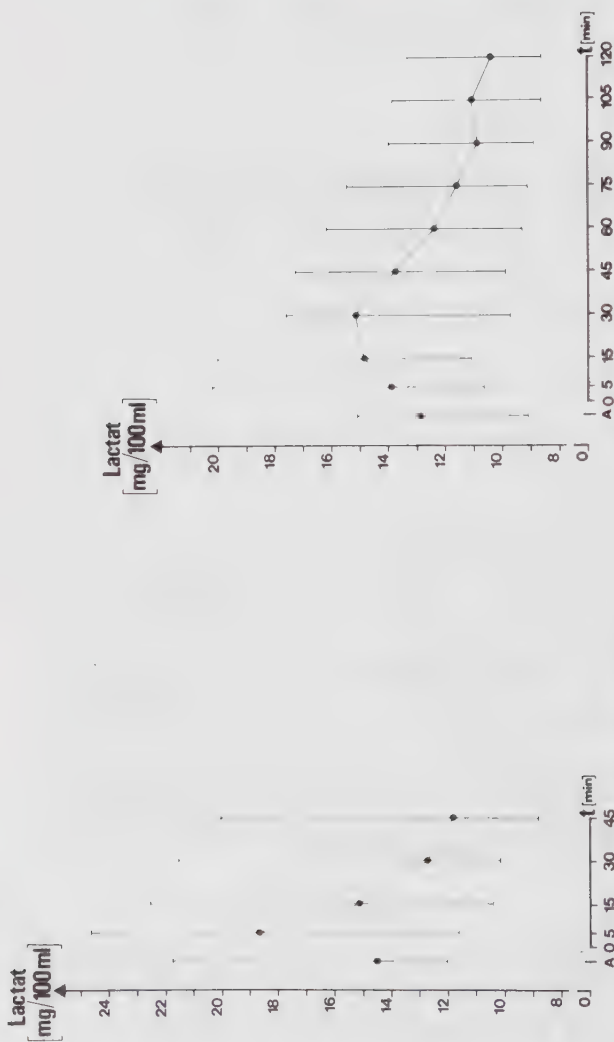


Abb. 15: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Lactatwerte der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

Abb. 16: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Lactatwerte der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

3.3.10. Pyruvat

Versuchsgruppe A

Der Median der Ausgangskonzentration des Pyruvates im Blut betrug 0,59 mg/100ml (Tab. 16, Abb. 17).

Nach den ersten 5 Minuten post applikationem von Methitural erhöhte sich der Median auf 0,77 mg/100ml, fiel dann aber bis zum Versuchsende auf 0,47 mg/100ml ab.

Tabelle 16

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Pyruvatwerte
im Blut der Versuchsgruppe A

	Aus- gangs- wert	5 Minuten post Methituralapplikation	15	30	45
3. Quartil	1,14	1,10	0,85	0,95	0,67
Median	0,59	0,77	0,51	0,50	0,47
1. Quartil	0,49	0,49	0,38	0,42	0,30

Versuchsgruppe B

Bei diesen 20 Versuchstieren wurde ein Median der Ausgangswerte von 0,67 mg/100ml festgestellt.

Bis auf den ermittelten Median von 0,72 mg/100ml bei der Messung nach 30 Minuten, fielen die Medianwerte nach der Gabe von Metomidat auf 0,45 mg/100ml nach 120 Minuten ab (Tab. 17, Abb. 18).

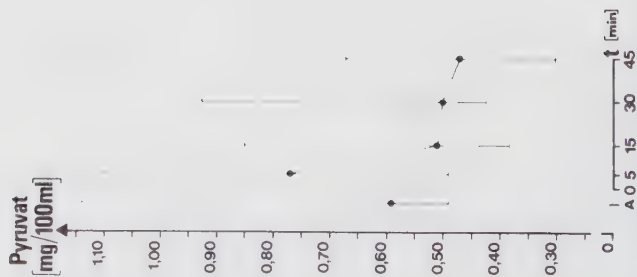


Abb. 17: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Pyruvatwerte der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25mg/kg KGW Methitural

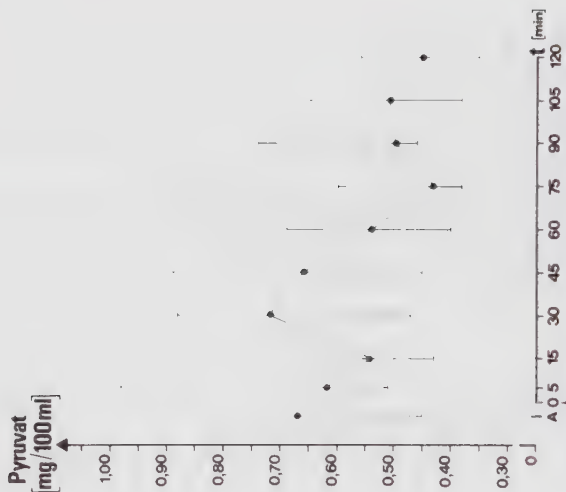


Abb. 18: Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Pyruvatwerte der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10mg/kg KGW Metomidat i.v.

Tabelle 17

Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Pyruvatwerte
im Blut der Versuchsgruppe B

	Aus- gangs- wert	5	15	30	45	60	75	90	105	120
		Minuten post Metomidatapplikation								
3. Quartil	0,91	0,98	0,85	0,88	0,89	0,69	0,60	0,74	0,65	0,56
Median	0,67	0,62	0,54	0,72	0,66	0,54	0,43	0,50	0,51	0,45
1. Quartil	0,45	0,51	0,43	0,47	0,45	0,40	0,38	0,46	0,38	0,35

4. DISKUSSION

Die Schmerzausschaltung mit dem Kurznarkotikum Methitural bzw. mit der Kombination Azaperon und Metomidat wurde an je 20 Göttinger Miniaturschweinen erprobt.

Das Ziel vorliegender Untersuchungen war einmal die Überprüfung einiger Vitalfunktionen (Herzschlagfrequenz, Atmung, Rektaltemperatur) und zum anderen die Überwachung möglicher respiratorischer bzw. metabolischer Veränderungen anhand der Bestimmung von pH-, pO_2 - und pCO_2 -Werten sowie der Lactat-, Pyruvat- und Glucosekonzentrationen im venösen Blut.

Bei den erzielten Ergebnissen fiel zunächst die deutliche Tachykardie auf, die nur wenige Sekunden nach der Applikation von Methitural bzw. Metomidat auftrat. Für die Thiobarbituratnarkose wurde eine Erhöhung der Medianwerte der Herzfrequenzen um 82 % von 101 auf 184 Herzschläge/min, für die Neuroleptanalgesie um 68 % von 103 auf 173 Herzschläge/min festgestellt.

Zu dieser Tachykardie trat 5 Minuten nach Applikation von Methitural bzw. Metomidat eine Atemdepression hinzu. So fielen die Medianwerte der Atemfrequenzen nach Methitural um etwa 45 % von 46 auf 26 Atemzüge/min, nach Metomidat um etwa 25 % von 48 auf 36 Atemzüge/min ab. Auch die in Tabelle 2 für das Methitural dargestellten 1. und 3. Quartile der Atemfrequenzen verdeutlichen den Umfang der Atemdepression durch einen Abfall von 38 % von 37 auf 23 Atemzüge/min bzw. 41 % von 64 auf 39 Atemzüge/min. Darüber hinaus wiesen 3 Probanden nach der Methituralgabe einen kurzfristigen Atemstillstand auf, der allerdings durch rhythmische Thoraxkompressionen behoben werden konnte.

Die ersten Minuten nach der Applikation der beiden Präparate

sind daher für die klinische Kontrolle von großer Bedeutung.

Das Verhalten der Rektaltemperaturen zeigte in beiden Versuchsgruppen keine bemerkenswerten Veränderungen. In der Versuchsgruppe B betrug die höchste Abweichung für die Medianwerte $0,8^{\circ}\text{C}$ (Tab. 4 und 5).

Durch die nach 5 Minuten deutlich herabgesetzte Atemfrequenz erklärt sich für die Tiere der Versuchsgruppen A und B der Anstieg der Kohlendioxidpartialdrucke um jeweils 14 % bei gleichzeitigem Abfall der Sauerstoffpartialdrucke um 29 bzw. 7 %, sowie das Absinken der pH-Werte von 7,402 auf 7,349 bzw. von 7,401 auf 7,350.

Übereinstimmend mit den Medianwerten dieser 3 Parameter verhalten sich auch die 1. und 3. Quartile.

Es deutete sich damit der Beginn einer respiratorischen Azidose an.

Außerdem fiel bei der Versuchsgruppe A, 5 Minuten nach der Applikation von Methitural, der Anstieg der Lactatkonzentrationen um 31 % von 13,5 auf 17,7 mg/100ml auf.

Im Gegensatz dazu stiegen die Lactatkonzentrationen in der Versuchsgruppe B (Applikation von Azaperon und Metomidat) in der gleichen Zeitspanne nur um 8 %, von 12,9 auf 13,9 mg/100ml an. Bis zu 30 Minuten nach der Applikation erfolgte jedoch eine weitere Erhöhung der Werte.

Der Anstieg der Lactatkonzentrationen ist als metabolische Komponente einer Störung im Säure-Basen-Haushalt anzusehen und hatte damit auch Einfluß auf das beobachtete Verhalten der pH-Werte.

Die Mediane und Quartile der Blutglucosekonzentrationen verhielten sich dagegen über die jeweilige Versuchsdauer relativ stabil und lagen in der Versuchsgruppe A in einem Bereich von 56,2 bis 61,4 mg/100ml und in der Versuchsgruppe B in einem Bereich von 57,5 bis 69,1 mg/100ml.

Die in eigenen Untersuchungen an Göttinger Miniaturschweinen gemachten klinischen Erfahrungen mit Methitural stimmen weitgehend mit den von WILLE (1954) sowie SCHULZE und BOLLWAHN (1962) beschriebenen Beobachtungen an Schweinen der Deutschen Landrasse überein. Excitationen traten jedoch nicht auf. Nach sturzartiger Applikation von Methitural an junge Schweine stellten schon ZIMA und Mitarbeiter (1954) sowie WILLE (1954) kurzfristige Atemstillstände fest, wie sie auch in den eigenen Untersuchungen bei 3 Tieren trotz zweigeteilter Applikationstechnik (1/3 sturzartig, 2/3 kontinuierlich langsam) auftraten.

In der Versuchsgruppe B wurden ebenfalls bei keinem der Schweine Excitationen registriert, was mit den klinischen Beobachtungen von DIMIGEN und REETZ (1970) übereinstimmt, die in ihren Versuchen die Neuroleptanalgesie an Schweinen der Deutschen Landrasse erprobten.

Derart gravierende, kurzfristige Atemzwischenfälle (Atemstillstand, flache Hyperventilation) wie sie DIMIGEN (1972), VOGEL-SANG (1970) und MARSHALL und Mitarbeiter (1972b) bei Dosierungen zwischen 0,5-4 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 4 mg/kg KGW Metomidat i.v. bzw. 10-15 mg/kg KGW i.p. beschrieben, die dann erst durch mechanische Thoraxkompressionen beseitigt werden konnten, traten bei den 20 Miniaturschweinen der Versuchsgruppe B nicht auf.

Während PRAUSE (1969) bei 10 Läufern der Deutschen Landrasse einen durchschnittlichen pH-Ruhewert von $7,32 \pm 0,064$ im ve-

nösen Blut feststellte, konnten in den eigenen Versuchen mit 7,402 bzw. 7,401 höhere Medianwerte ermittelt werden. Diese stimmen nahezu mit dem mittleren venösen pH-Wert von 7,418 überein, den MARSHALL und Mitarbeiter (1972a) bei Hanford Miniaturschweinen feststellten.

Die von BERGER und SCHACHINGER (1975) bei 5 kg schweren Göttinger Miniaturschweinen ermittelten arteriellen pH-, pO_2 - und pCO_2 -Werte von 7,448 bzw. von 80,4 mm Hg und 39,7 mm Hg sind nur bedingt mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar. Nach den von ihnen durchgeführten Ketanest-Applikationen war jedoch ebenfalls ein Abfall der pH- und pO_2 -Werte und ein Anstieg der pCO_2 -Werte gegeben.

Literaturangaben über das Verhalten der pH-, pO_2 - und pCO_2 -Werte nach Anwendung von Methitural und Azaperon-Metomidat liegen bisher nicht vor.

Nur durch die fortlaufende Registrierung der Herzschläge war es möglich die maximale Steigerung der Herzfrequenzen unmittelbar nach der Applikation von Methitural bzw. Metomidat zu erfassen. Gleichlaufende Untersuchungen an Göttinger Miniaturschweinen wurden bislang nicht durchgeführt.

Bei 20 Ebern der Deutschen Landrasse registrierte jedoch LANG (1968) die Herzschlagfrequenzen fortlaufend nach Applikation von 15-40 mg/kg KGW Methitural. Er stellte dabei einen durchschnittlichen Anstieg der Herzschlagfrequenzen um 110 % zu den "Ruhewerten" fest. Bei Registrierende, 360 Sekunden post maximum, hatten die von ihm untersuchten Schweine die Ausgangswerte noch nicht erreicht. Bei den eigenen Untersuchungen waren die Ausgangswerte der Herzschlagfrequenzen bei Versuchsende nach 45 Minuten noch nicht wieder erreicht.

In Übereinstimmung mit den eigenen Versuchsergebnissen stellten HÜGIN (1953) und MARKEES (1950) beim Menschen und PUSCH (1956) beim Hund allerdings nach Inhalationsnarkosen Erhöhungen der Pyruvatwerte fest.

Die Versuchsergebnisse zeigten, daß der Einsatz des Thiobarbiturates Methitural bei Göttinger Miniaturschweinen nicht ganz problemlos ist und zu Beginn eine eingehende Überwachung der Tiere notwendig ist.

Sowohl die deutliche Tachykardie unmittelbar nach der Injektion, als auch der schwerwiegende Einfluß auf die Atmung (3 Probanden mit kurzfristigem Atemstillstand) weisen auf das gegebene Risiko hin.

Dies wird auch noch durch die nachgewiesene Beeinflussung des Säure-Basen-Gleichgewichtes unterstrichen.

Außerdem limitiert die Anästhesiedauer von 23 bis 26 Minuten die Zeit für eventuelle operative Eingriffe.

Die Neuroleptanalgesie ist dagegen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse als geeigneter anzusehen, dies nicht zuletzt wegen des erheblich kreislaufschonenderen Verhaltens und einer Anästhesiedauer von 90 bis 105 Minuten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. An je 20 Göttinger Miniaturschweinen mit einem durchschnittlichen Gewicht von $25,2 \pm 6,1$ kg wurde eine Schmerzausschaltung mit dem Thiobarbiturat Methitural bzw. eine Neuroleptanalgesie mit Azaperon und Metomidat durchgeführt.

Jeweils 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Schweinen ein Verweilkatheter in die Vena jugularis externa implantiert. Den 20 Probanden der Versuchsgruppe A wurden 25 mg/kg KGW Methitural intravenös appliziert. Den 20 Tieren der Versuchsgruppe B wurden 2 mg/kg KGW Azaperon intramuskulär und nach 5 Minuten 10 mg/kg KGW Metomidat intravenös verabreicht.

2. In beiden Versuchsgruppen wurden die Herzschlagfrequenz, die Atemfrequenz, die Rektaltemperatur sowie im venösen Blut der pH-Wert, die Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke, die Glucose-, Lactat- und Pyruvatkonzentrationen vor und nach der Applikation der Präparate bestimmt.
3. Zur Auswertung der Ergebnisse wurden aus den Einzelwerten der verschiedenen Parameter der Medianwert und das 1. und 3. Quartil ausgewählt. Ferner wurden von jeweils 3 Zufallstieren die repräsentativen Kurvenverläufe dargestellt.
4. Nach der Methituralgabe (Versuchsgruppe A) trat eine deutliche Tachykardie auf. Die Herzschlagfrequenzen stiegen um 82 % von 101 auf 184 Herzschläge/min an und erreichten den Ausgangsmedianwert bis zum Versuchsende (45 Min.) nicht mehr.
Der Medianwert der Atemfrequenz war nach 5 Minuten um etwa 45 % abgefallen, erreichte nach weiteren 25 Minuten aber wieder den Ausgangswert. Drei Tiere wiesen einen kurzfristigen Atemstillstand auf.

Die Kontrolle der Rektaltemperaturen ergab keine bemerkenswerten Veränderungen.

Der pH-Wert war 5 Minuten nach der Applikation von 7,402 auf 7,349 erniedrigt. Gleichzeitig zeigte sich ein Anstieg der Kohlendioxidpartialdrucke um 14 % von 44,4 auf 50,7 mm Hg und ein Abfall der Sauerstoffpartialdrucke um 29 % von 40,0 auf 28,5 mm Hg.

Bis zu 45 Minuten nach der Methituralverabreichung wurden die Medianausgangswerte der drei Parameter nicht wieder erreicht. Eine deutliche Beeinflussung des Blutglucosegehaltes war nicht ersichtlich.

Die Lactat- und Pyruvatwerte waren nach 5 Minuten um 31 % bzw. 30 % erhöht. Im weiteren Verlauf lagen die Medianwerte unter den Ausgangswerten.

5. Nach der Applikation von Azaperon und Metomidat (Versuchsgruppe B) erhöhte sich der Medianwert der Herzschlagfrequenz nach 5 Minuten um 68 % von 163 auf 173 Herzschläge/min. Im weiteren Verlauf bis zum Versuchsende (120 Min.) lag er jedoch unter dem Ausgangswert.

Der Medianwert der Atemfrequenz fiel 5 Minuten nach der Applikation um etwa 25 % von 48 auf 36 Atemzüge/min ab, stabilisierte sich jedoch danach wieder.

Bei den Rektaltemperaturen war ein Abfall der Medianwerte um maximal $0,8^{\circ}\text{C}$ gegeben.

Die Mediane der pH-Werte lagen bis zu 60 Minuten nach der Applikation geringgradig unter, danach über dem Ausgangswert. Während der gesamten Versuchsdauer wurden die medianen Ausgangswerte des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes unter- bzw. überschritten.

Der Blutglucosegehalt wurde nicht merkbar beeinflusst. Auch bei den Lactat- und Pyruvatwerten kam es zu keinen wesentlichen Verschiebungen gegenüber den Ausgangswerten.

SUMMARY

1. An investigation was carried out on 40 Göttinger Minipigs with an average body weight of $25,2 \pm 6,1$ kg to eliminate pain, in experiments using the thiobarbiturate "methitural" and a combination of neurolepticum "azaperone" and hypnotic "metomidate", respectively.

A selfretaining catheter was implanted in the vena jugularis externa 24 hours before the beginning of the experiments.

An intravenous application of 25 mg/kg body weight of "methitural" was given to the 20 experimental animals of test group A.

Test group B, consisting of 20 animals, received an intramuscular application of 2 mg/kg body weight of "azaperone", followed 5 minutes later by an intravenous application of 10 mg/kg body weight of "metomidate".

2. In both test groups rectal temperature, pulse and respiratory rates, as well as venous blood pH, oxygen and carbon dioxide tensions, glucose, lactate and pyruvate concentration were measured before and after the application of the preparations, respectively.
3. For the interpreting of the results the median value and the 1st and 3rd quartile were chosen from the single values of the various parameters. In addition, representative graphs of 3 random animals were plotted.

4. After the application of "methitural" (test group A) a distinct tachycardia was observed. Heart rate increased by 82 % from 101 to 184 beats/min and did not return to its initial median value till the end of test (45 min.).

Median value of breathing frequency decreased by 45 % after 5 minutes, but reached the initial value after 25 more minutes.

Three animals showed a temporary cessation of breathing. Rectal temperature control revealed no remarkable changes. Five minutes after application, the pH-value decreased from 7,401 to 7,349. At the same time an increase in the carbon dioxide partial tension by 14 % from 44,4 to 50,7 mm Hg was registered, and the oxygen partial tension fell by 29 % from 40,0 to 28,5 mm Hg. Within 45 minutes after the application of "methitural", the above three parameters did not return to the median initial values.

A clear influence on blood sugar level was not evident. After 5 minutes, lactate and pyruvate levels had increased by 31 % and 30 %, respectively.

During the further course of the experiment the median values were lower than the initial values.

5. Five minutes after the application of "azaperone" and "metomidate" (test group B) the median value of the heart-beat increased by 68 % from 103 to 173 beats/min. In the further course of the experiment, up to the end (120 min.) the heart-beat rates fell below the median initial value.

After 5 minutes, the median value of the breathing frequency dropped by about 25 % from 48 to 36 cycles/min., then, however restabilized.

A drop of median rectal temperature of maximal 0,8°C was registered.

Up to the 60th minute after application, the medians of pH-values were slightly lower, but surpassed the initial value afterwards.

During the whole duration of the experiment, oxygen and carbon dioxide tensions exceeded or fell short of the median initial values, respectively.

No significant influence on the glucose, lactate or pyruvate level could be observed.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ASTRUP, P. (1957) Erkennung der Störungen des Säure/Base-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 35, 15, 749-753
- AUGUSTINI, C. (1969) Belastungsversuche an Mast-schweinen.
Landw. Fak. Diss. Göttingen
- BAYER, A., (1968) Pulsfrequenz und systolischer
D. ROHLOFF Blutdruck bei Ebern während
u. H. JAKUBOWSKI der Entsamung auf dem Phantom.
Zbl. Vet. Med. 15, 114-122
- BECKER, M. u. (1974) Die vergleichende Betrachtung
R. REGLINGER der Vitalfunktionen nach Neuro-leptika- und Narkosemittel-applikation beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87, 165-170
- BERGER, M. u. (1975) Über den Einsatz des modernen
H. SCHACHINGER Allgemein-Anästhetikums Keta-nest (Vetalar®) zur Schmerz-ausschaltung bei jungen Göttinger Miniaturschweinen.
Im Druck

- BERGER, T., (1974) Fortlaufende Messungen des end-
H.-J. CHRISTOPH, exspiratorischen bzw. alveolären
E. SCHIMKE u. Kohlensäuregehaltes als Beitrag
W. WEIDLICH zur Patientenüberwachung während
der Anästhesie am Hund.
Arch. exp. Vet. Med. 28, 953-960
- BOHN, F.K. u. (1967) Elektrokardiographische Unter-
S. HENNER suchungen beim Miniaturschwein.
Z. für die ges. exp. Med. 145,
356-358
- BOLZ, W. (1961) Narkoseprobleme in der Veterinär-
medizin.
Mheft. Vet. Med. 5, 161-166
- BRÜGGEMANN, J., (1953) Beeinflussung verschiedener
K. DREPPER, R. LANG Blut- und Harnbestandteile durch
u. E. STARK die Narkose bei Großtieren.
Zbl. Vet. Med. 1, 426-438
- CALLEAR, J. u. (1971) An analysis of the results of
J. VAN GESTEL field experiments in pigs in
the U.K. and Irland with the
sedative neuroleptic Azaperone.
Vet. Rec. 89, 453-458
- CLARKE, K.W. (1969) Effect of Azaperone on the blood
pressure and pulmonary venti-
lation of pigs.
Vet. Rec. 85, 649-651
- CLARKE, R. (1968) The influence of anaesthesia
with thiopentone and probanidid
on the blood sugar level.
Brit. J. Anaesth. 40, 46-52

- COLLAZO u. (1926) J. de physiol. et de pathol.
MORRELLI gen. 24, 54
zit. bei SINELL, H.J. u.
G. WITTKE (1957)
- DAHME, E. (1968) Das Schwein, ein Versuchstier
für die experimentelle Arterio-
skleroseforschung.
Z. ges. exp. Med. 145, 305-311
- DE MOOR, A. (1968) Carbohydrate metabolism and
hypoxia in the horse.
Influence of clinical fluothane
anaesthesia.
Vet. Rec. 82, 568-570
- DIECKMANN, K.-H. (1971) Über den Einfluß von Stresnil-
JANSSEN, Hypnodil-JANSSEN und
Thiogenal-MERCK auf die Herz-
schlagzahlen bei Ebern während
der Kastrationsnarkosen.
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- DIEDRICHSEN, G. (1967) Das Verhalten der Blutglucose,
der eosinophilen Granulozyten
und des übrigen Differential-
blutbildes nach Applikation von
syn. Corticosteroidpräparaten
beim Schwein.
Das Verhalten der Blutglucose
nach Applikation von Cortico-
steroidpräparaten beim Schwein.
Vet. med. Diss., Hannover

- DIMIGEN, J. u. (1970) Versuche zur Schmerzausschaltung
J. REETZ beim Schwein mit dem Neurolepti-
kum Azaperon und dem Hypnotikum
Metomidat.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77,
470-473
- DIMIGEN, J. (1972) Die Anästhesie mit der Kombina-
tion Metomidat/Azaperon anläß-
lich der Eberkastration.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 79,
102-106
- FORREST, J., (1968) Homeostasis in animals (Sus
J. WILL, G. SCHMIDT, domesticus) during exposure
M. JUDGE u. to a warm environment.
E. BRISKY J. Appl. Physiol. 24, 33-39
- FREY, H.-H. (1959) Vergleichende Untersuchungen
zum Stoffwechsel intravenöser
Kurznarkotika.
Arch. int. pharmacodyn. 118,
12-61
- FUSS, H. (1930) Über Störungen des Kohlehydrat-
haushalts bei der Narkose.
Z. f. exper. Med. 72, 313-336
- GATES, J., (1971) Blood gas and pH Determinations
J. BOTTA u. in Cattle Anesthetized with
P. TEER Halothane.
J. Am. Vet. Med. Ass. 158, 10,
1678-1682

- GEORGIEV, SH. (1974) Temperaturregulation, Kreislauf und Atmung des Göttinger Miniaturschweines in verschiedenen Wachstumsstadien.
Habil.-Schrift, F.U. Berlin
- GEORGIEVA, R., (1972) Die Zucht des Göttinger
T. KOCH u. Miniaturschweines und seine
SH. GEORGIEV biologisch-medizinischen Aspekte.
Arch. exp. Vet. Med. 27, 481-490
- HAASE, S. (1971) Untersuchungen zur Erfassung
des Adaptionsvermögens beim
Hausschwein.
Diss., T.U. Berlin
- HAASE, S., (1972) Untersuchungen zum Adaptions-
E. KALLWEIT, vermögen beim Hausschwein.
D. STEINHAUF u. 2. Mitteilung: Reaktion auf
J.H. WENIGER Belastung.
Z. Tierzüchtg. Züchtgsbiol.
89, 217-234
- HANNING, G. (1954) Der Einfluß verschiedener Futter-
zusammensetzung auf die Gewichtszunahme, den Blutzucker und die Eiweißkörper im Blutserum.
Dt. tierärztl. Wschr. 61, 253-255
- HILLIDGE, C., (1975) Influence of azaperone and meto-
P. LEES u. midate on cardiovascular and
L. SERRANO respiratory functions in the
pony.
Br. vet. J. 131, 50-64

- HÜGIN, W. (1953) Beitrag zur Therapie der narkosebedingten Säureanhäufung.
Der Anaesthesist 2, 193-196
- JAKUBOWSKI, H. (1966) Der Verlauf der Herzschlagfrequenz von Ebern während der Samengewinnung auf dem Phantom.
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- JAKUBOWSKI, H., (1971) Ein Beitrag zur Narkose des
E. LANG, D. ROHLOFF Schweines. Registrierung der
u. K.-H. DIECKMANN Herzschlagzahlen bei Ebern nach
Verabreichung von Eunarcon-
CASSELLA-RIEDEL, Thiogenal-
MERCK, Stresnil-JANSSEN u.
Hypnodil-JANSSEN.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.
21, 414-417
- JANSSEN, P. (1967) The pharmacology of Haloperidol
Int. J. Neuropsychiat. 3,
Suppl. 1, 10-18
- JANSSEN PHARMACEU- (1968) Die potenzierte Anästhesie bei
TICA Schweinen mit R 1929 und R 7315
- (1971) Hypnodil
Ein neues Hypnotikum.
Information 10
- KAEMMERER, K. (1964) Grundlagenuntersuchungen an
Zwergschweinen.
Zschr. Versuchstierk. 3, 157-171

- KAIM, CHR. (1967) Untersuchungen über das Verhalten des Pyruvat- und Glukosespiegels im Plasma nach Applikation von ACTH, Mineralokortikosteroiden und Glukokortikosteroiden.
Vet. med. Diss., Leipzig
- KOLB, E. (1956) Untersuchungen über "wahre Glukose", Gesamtreduktion im Blut und Plasma von Haustieren.
Arch. exp. Vet. med. 10, 859-873
- KOLB, E. (1967) Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Jena
- KOLB, E. (1974) Biochemische Anpassungsvorgänge bei Belastungen beim Schwein, unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei Nahrungsmangel in den ersten Lebenstagen sowie bei Hitze und Transportbelastung.
Mh. Vet. Med. 29, 910-914
- KRAFT, W. (1973) Das Verhalten einiger Plasma-Enzyme und -Elektrolyte sowie von Glukose, unveresterten Fettsäuren und Laktat bei Schweinen während der sich an den Transport zum Schlachthof anschließenden Aufstellung.
Zbl. Vet. Med. 20, 357-369

- KUSCHINSKY, G. u. (1970) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
H. LÜLLMANN
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- LANG, E. (1968) Verlauf der Herzschlagzahlen bei Ebern während der Kastrationsnarkose mit Eunarcon und Thio-genal.
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- LANG, E. (1970) Über die Anwendung von Azaperone beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83, 141-143
- LUDVIGSEN, J.B. (1957) Akuter Herztod und Skelettmuskel-entartung des Schweines.
Arch. exp. Vet. Med. 11, 198-224
- LUDVIGSEN, J.B. (1970) Effect of Azaperone (Stresnil-R 1929) on mixed pigs.
Medlemsbl. danske Dyrlaegefören. 53, 397-400
- MANZ, D. u. (1965) Der Milchsäurespiegel im Blut
H. MEYER
von Schlachtschweinen.
Tierärztl. Umschau 20, 376-378
- MAREK, J. u. (1960) Lehrbuch der klinischen Diag-
J. MÓCSY
nostik der inneren Krankheiten
der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Jena

- MARK, L.C., J. BURNS (1958) The passage of thiobarbiturates and their oxygen analogs into brain.
L. BRAND, C. COMPOMANES,
N. TROUSOF, E. PAPPER u.
B. BRODIE J. Pharmacol. exp. Ther. 123, 70
- MARKEES, S. (1950) Vorkommen und Bedeutung von Störungen im Brenztraubensäurestoffwechsel.
Helv. med. Acta. 17, 537-542
- MARSBOOM, R. u. (1968) Azaperone (R 1929) as a sedative for pigs.
J. SYMOENS Neth. J. vet. Sci. 1, 124-131
- MARSHALL, M., (1972a) Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen Medizin.
H. LYDTIN, W. KRAWIETZ,
R. HAGEN, G. SCHUCKERT,
H. HESS u. N. ZÖLLNER Res. exp. Med. 157, 300-316
- MARSHALL, M., (1972b) Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniaturschwein.
H. LYDTIN, W. KRAWIETZ,
G. SCHUCKERT, R. LOHMÖLLER
u. N. ZÖLLNER Zbl. Vet. Med. 19, 214-218
- MARSHALL, M., (1973) Zirkadiane Schwankungen von Plasmaglucose und Insulin beim jungen Miniaturschwein.
G. SCHUCKERT,
U. SPRANGEL u.
N. ZÖLLNER Zbl. Vet. Med. 20, 382-387
- MEHTA, S. (1972) The influence of anaesthesia with thiopentone and diazepam on the blood sugar level during surgery.
Brit. J. Anaesth. 44, 75-79
- MUYLLE, E., (1966) Änderungen im Blut von Schlachtschweinen.
C. VAN DEN HENDE,
W. OYAERT u.
J.H. BOUCKAERT Dt. tierärztl. Wschr. 16, 385-390

- NEUNDORF, R. u. (1972) Schweinekrankheiten
H. SEIDEL Gustav Fischer Verlag, Jena
- PFLÜGER, H. (1964) Hypoxie oder Hyperkapnie als
auslösende Faktoren der Nar-
kosehyperglykämie.
Der Anaesthesist, 13, 129-132
- PRAUSE, R. (1969) Blutgasanalytische Untersuchun-
gen an gesunden Schweinen nach
Adrenalektomie, nach Korti-
kosteroidverabreichung sowie
unter Wärmebelastung.
Vet. med. Diss., Leipzig
- PRICE, H. (1960) A dynamic concept of the
distribution of thopental in
the human body.
Anaesthesiology 21, 40-45
- PUSCH, W. (1956) Der Brenztraubensäure - Blut-
spiegel bei einigen inneren
und chirurgischen Krankheiten
des Hundes.
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- REETZ, J. (1970) Zur Neuroleptanalgesie beim
Schwein. Klinische Untersuchun-
gen mit der Kombination Azaperon-
Metomidat.
Vet. med. Diss., Hannover
- SCHEUNERT, A. u. (1965) Lehrbuch der Veterinär-Physiolo-
A. TRAUTMANN gie
Paul Parey Verlag, Berlin u.
Hamburg

- SCHMIDT, A. (1968) Die Bedeutung der Nebennierenfunktion für die Anaesthesie. Der Anaesthesist, 17, 90-95
- SCHULZE, W. u. (1962) Die Schmerzausschaltung beim W. BOLLWAHN Schwein. Tierärztl. Umschau 17, 217-224
- SCHULZE, W., (1974) Die Atemfrequenz beim Schwein. I. SCHRÖDER u. Dt. tierärztl. Wschr. 22, K. ARBEITER 620-624
- SEEMANN, W. (1961) Die Körpertemperatur gesunder Schweine unter Berücksichtigung des Alters, der Tageszeiten und der Stallverhältnisse. Vet. med. Diss., Hannover
- SIGGAARD-ANDERSEN, O., (1960) A micro method of determination K. ENGEL, of pH, carbon dioxide tension, K. JÖRGENSEN u. base excess, and standart bicarbonate in capillary blood. P. ASTRUP Scand. J. clin., Lab. Invest. 12, 172-176
- SINELL, H.J. u. (1957) Milchsäurebestimmungen im Blut G. WITKE transporterermüdeter Schweine. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 70, 219-221
- SMIDT, D. (1966) Das Schwein als Versuchstier in der biologisch-medizinischen Forschung. Zschr. Versuchstierk. 8, 272-282

- SPÖRRI, H. (1954) Warum ist das Schwein für den
Herztod prädisponiert?
Zbl. Vet. Med. 1, 799-809
- STEINHARDT, M. (1966) Beziehungen zwischen Temperatur-
regulation und Kreislauf beim
Schwein.
Arch. exp. Vet. Med. 20, 1092-
1100
- STEINHARDT, M. u. (1970) Veränderungen des Blutglukose-
CHR. GRAUL gehaltes beim Hausschwein durch
körperliche Arbeit bei verschie-
denen Umgebungstemperaturen.
Arch. exp. Vet. Med. 24, 913-924
- STEINHARDT, M., (1974) Zum Verhalten der Milchsäure-
U. BÜNGER, G. RIEHM, konzentration im Blutplasma bei
H. GÖHLER u. motorischer Belastung des Haus-
L. LYHS schweines.
Arch. exp. Vet. Med. 28,
611-619
- STUDZINKI, T., (1968) Hämoglobin-, Hämatokrit- und
M. STEINHARDT u. Blutglukoseveränderungen beim
L. LYHS Hausschwein in exogener
Hyperthermie.
Arch. exp. Vet. Med. 22, 1-5
- SYMOENS, J. (1970) Vorbeugen und Heilung von Aggres-
sivität und Streß bei Schweinen
durch das Neuroleptikum Azaperone.
Dt. tierärztl. Wschr. 77,
144-148

- SYMOENS, J., (1973) Klinische Prüfung eines neuen
J. VAN GESTEL u. Sedativums für Schweine,
R. MARSBOOM Azaperon.
Tierärztl. Umschau, 28, 232-240
- TOLLE, A. (1955) Klinische Erfahrungen mit Thio-
genal als Kurznarkotikum in der
Kleintierpraxis.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.
68, 24-27
- TOPEL, D., (1973) Comparison of blood source and
G. WEISS, diurnal variation on blood
D. SIERS u. variation on blood hydrocorti-
J. MAGILTON sone, growth hormone, lactate,
glucose and elektrolytes.
J. anim. Sci. 36, 531-534
- VAN DEN HENDE, C., (1970) Oxygen Utilisation and Metabolic
E. MUYLLE u. after Exercise in Pigs.
W. OYAERT Zbl. Vet. Med. 17, 167-173
- VOGELSANG, H.G. (1970) Praxisversuche zur Neuroleptanal-
gesie beim Schwein mit Azaperone
und Metomidate.
Vet. med. Diss., Hannover
- VON MICKWITZ, G. u. (1970) Telemetrische Verlaufsunter-
H. GRUND suchungen umweltbedingter Herz-
frequenzänderungen beim Schwein.
Dt. tierärztl. Wschr. 77, 136-139

- WILLE, H. (1954) Narkose mit Thiogenal beim
Schwein.
Dt. tierärztl. Wschr. 37/38,
385-388
- ZIMA, O., (1954) Methylthioäthyl - 2 - pentyl-
F. VON WERDER u. thiobarbitursaures Na (Thio-
P. HOTOVY genal) ein neues Kurznarkoti-
kum.
Der Anaesthesist 3, 244-245
- ZUBER, H. (1953) Untersuchungen über den normalen
Blutzuckergehalt des Schweines.
Vet. med. Diss., Hannover

7. ANHANG

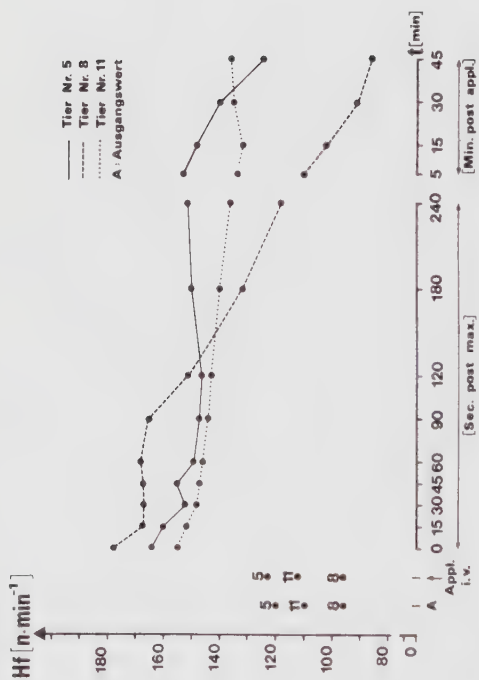


Abb. 1: Herzschlagfrequenz (Hf) der Zufallstiere Nr. 5, 8 u. 11 der Versuchungsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

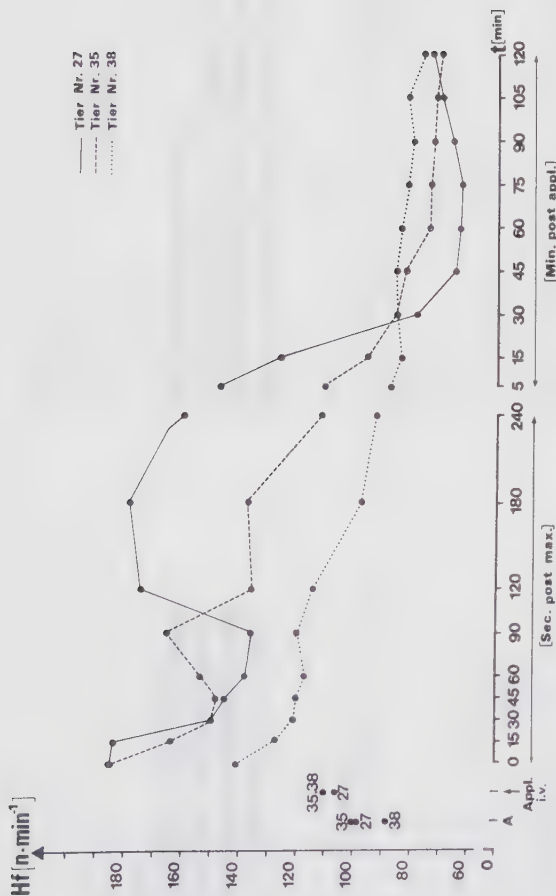


Abb. II: Herzschlagfrequenz (Hf) der Zufallstiere Nr. 27, 35 u. 38 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der Applikation von 2 mg/kg Azaperon i.m. und 10 mg/kg Metomidat i.v.

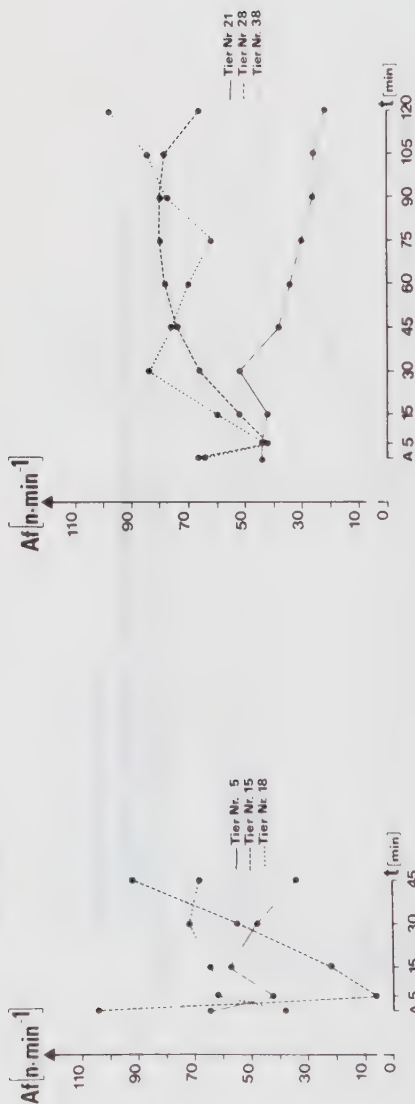
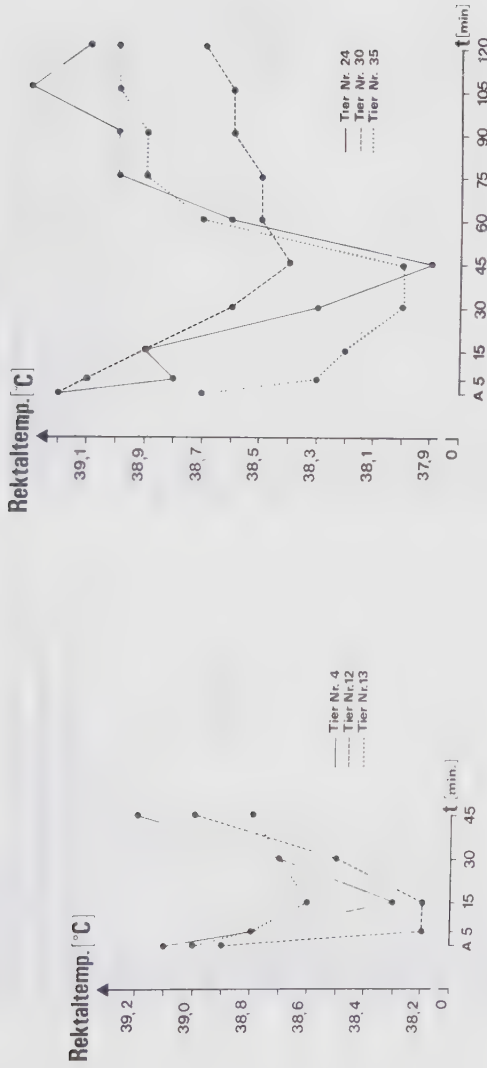


Abb. III: Atemfrequenz (Af) der Zufalls-tiere Nr. 5, 15 u. 18 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

Abb. IV: Atemfrequenz (Af) der Zufallstiere Nr. 21, 28 u. 38 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.



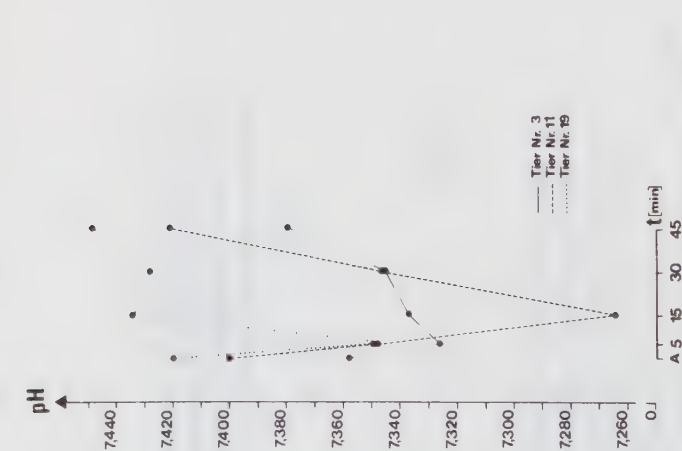


Abb. VII: pH - Werte der Zufallstiere Nr. 3, 11 u. 19 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

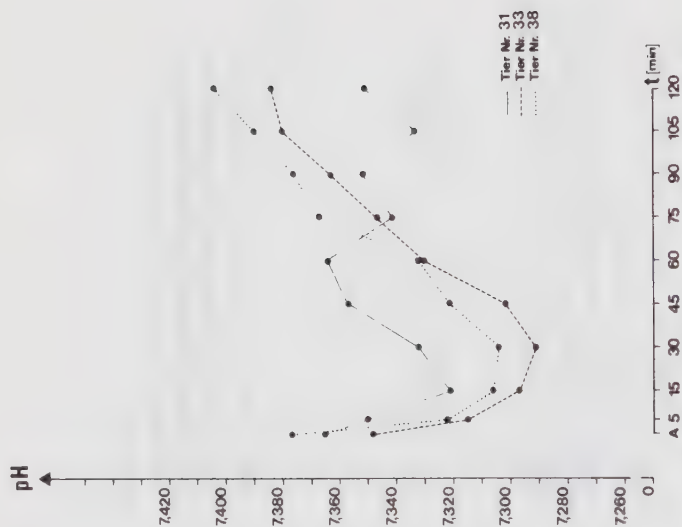


Abb. VIII: pH - Werte der Zufallstiere Nr. 31, 33 u. 38 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

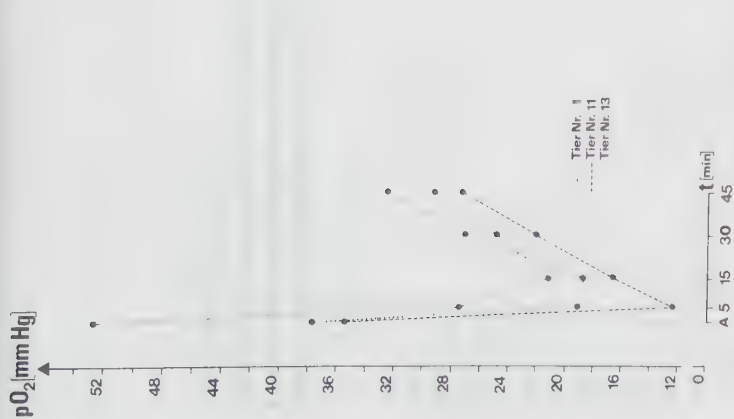


Abb. IX: Sauerstoffpartialdruck (pO_2) der Zufallstiere Nr. 1, 11 u. 13 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

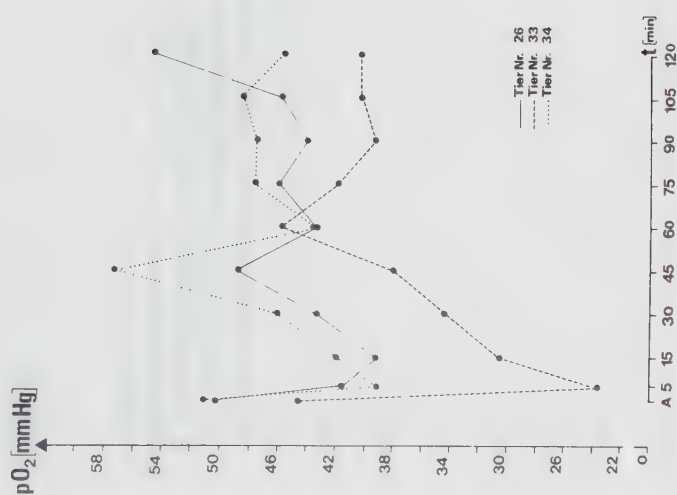


Abb. X: Sauerstoffpartialdruck (pO_2) der Zufallstiere Nr. 26, 33 u. 34 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

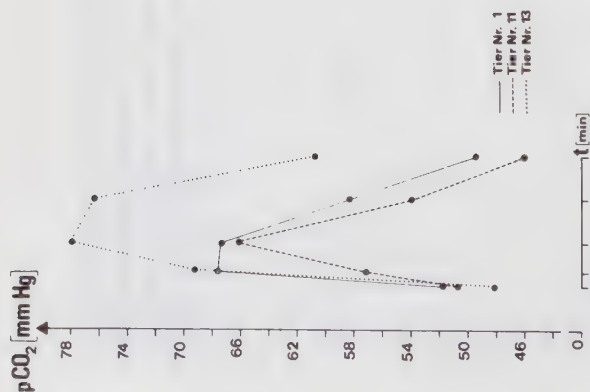


Abb. XI: Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) der Zufallstiere Nr. 1, 11 u. 13 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg Methitural

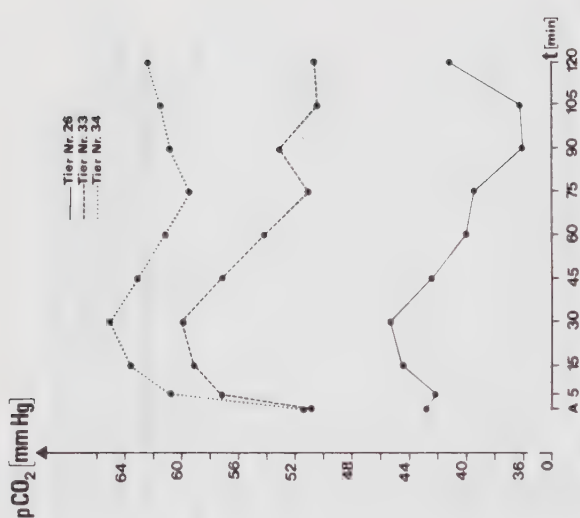


Abb. XII: Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) der Zufallstiere Nr. 26, 33 und 34 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten t nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

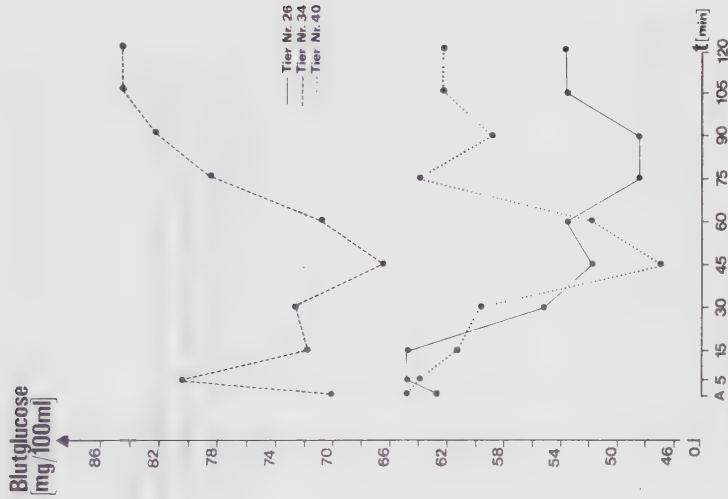


Abb. XIV: Blutglucosewerte der Zufallstiere Nr. 26, 34 u. 40 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

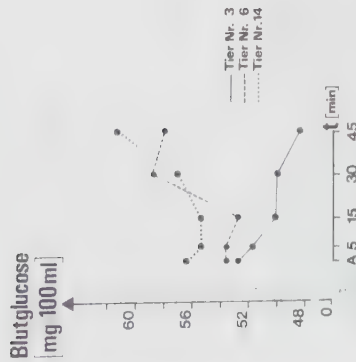


Abb. XIII: Blutglucosewerte der Zufallstiere Nr. 3, 6 u. 14 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methital

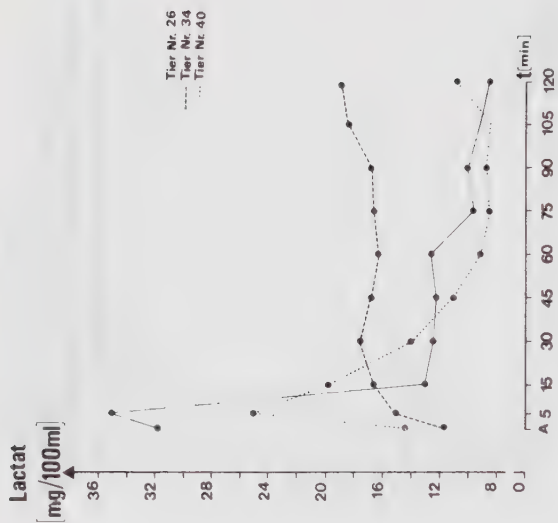


Abb. XVI: Lactatwerte der Zufallstiere Nr. 26, 34 u. 40 der Versuchsgruppe B bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der Applikation von 10 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

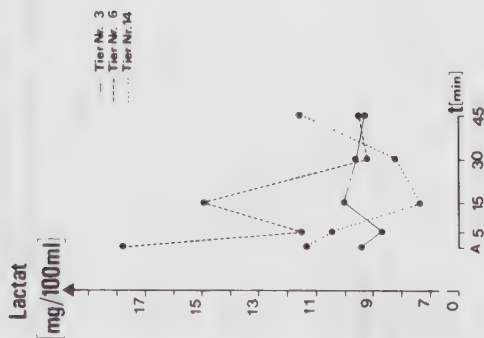


Abb. XV: Lactatwerte der Zufallstiere Nr. 3, 6 u. 14 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methital

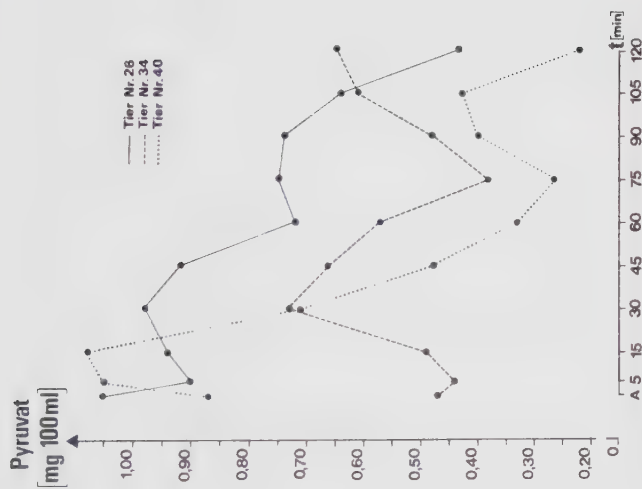


Abb. XVIII: Pyruvatwerte der Zufallstiere Nr. 26, 34 u. 40 nach der Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon i.m. und 10 mg/kg KGW Metomidat i.v.

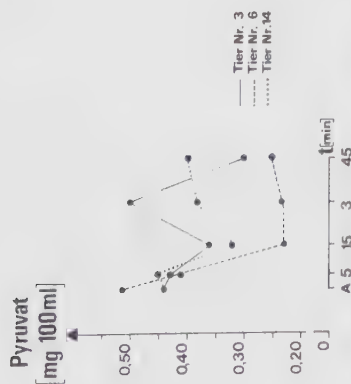


Abb. XVII: Pyruvatwerte der Zufallstiere Nr. 3, 6 u. 14 der Versuchsgruppe A bei verschiedenen Zeitpunkten [t] nach der i.v. Applikation von 25 mg/kg KGW Methitural

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. M. Mülling für die Überlassung des Themas und meiner Arbeit entgegengebrachten Hilfe und Unterstützung herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Berger, der mich bei den experimentellen Untersuchungen unterstützte und mir wertvolle Anregungen bei der Auswertung gab.

Darüber hinaus danke ich allen Angehörigen der Klinik, insbesondere den Medizinisch-Technischen Assistentinnen Fräulein I. Windisch, Frau H. Kärst und Frau A. Sinske, die mir bei der Durchführung der labortechnischen Arbeiten behilflich waren.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Kretschmer, wissenschaftlicher Assistent der Fachrichtung Biometrie im Fachbereich Veterinärmedizin, für die freundliche Beratung in der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Name: Rohleder
Vorname: Regine
Geboren: 27. März 1949
Vater: Eberhard Rohleder
Mutter: Lore Rohleder, geb. Stäbler

Beruflicher Werdegang: Abitur im Frühjahr 1967 am
Ev. Mörike-Gymnasium in Stuttgart.
Ab Herbst 1967 Studium der Veterinärmedizin an der Freien
Universität Berlin. Tierärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1970.
Tierärztliche Prüfung im Frühjahr 1973. Bestallung als Tierärztin
am 10. Mai 1973. Ab Juni 1973
Assistentin in der Groß- und
Kleintierpraxis Dr. Sulma Neckartailfingen.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198